Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 03-2913

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE ACIDO 2-AMINO-2 NAFTIL-4-HEXENOICO Y HEXINOICO UTILES COMO INHIBIDORES DE SINTASA DE OXIDO NITRICO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07C 257/14, A61K 31/201

71. **SOLICITANTE** PHARMACIA CORPORATION

DOMICILIO St. Louis, Missouri, Estados Unidos De América

74. **APODERADO** EMILIO TORRERO
CODIGO N.1092

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

A3 021913 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03021913 00000000 Folios: 293
Fecha (MM): 2003-03-14 13:15:07
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Superintendencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **PHARMACIA CORPORATION** *sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.*

Dirección: Corporate Patent Departament, 800 N. Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri 63167, Estados Unidos de América

Domicilio: St. Louis, Missouri, Estados Unidos de América

IDENTIFICACI N

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____

Número: _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1- **Richard C. DURLEY**
509 Princeton Gate Court,
Chesterfield, Missouri 63017,
Estados Unidos de América.

2- **James SIKORSKI**
1400 West Adams Avenue,
Kirkwood, Missouri 63122,
Estados Unidos de América.

3- **Donald HANSEN Jr.**
5250 West Brown Street,
Skokie, Illinois 60077,
Estados Unidos de América.

4- **Michelle A. PROMO**
1366 Westmade Drive,
Chesterfield, Missouri 63017,
Estados Unidos de América.

5- **Ronald Keith WEBBER**
5379 Wolfrum Way,
St. Charles, Missouri 63304,
Estados Unidos de América.

6- **Barnett S. PITZELE**
7924 North Tripp Avenue,
Skokie, Illinois 60076,
Estados Unidos de América.

7- **Alok K. AWASTHI**
9438 Keystone Avenue,
Skokie, Illinois 60076,
Estados Unidos de América.

8- **Alan E. MOORMAN**
5578 Hennsley Circle,
Weldon Springs, Missouri 63304,
Estados Unidos de América.

5 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/US01/28733 Fecha: 15 de septiembre de 2001 2
Publicación Internacional No. WO 02/22559 A2 Fecha : 21 de marzo de 2002

6 **Título (54)** DERIVADOS DE ACIDO 2-AMINO-2-ALQUIL-4 HEXENOICO Y HEXINOICO UTILES COMO INHIBIDORES DE SINTASA DE OXIDO NÍTRICO

7 **Clasificación Internacional (51)** C07C 257/14 , A61K 31/201

8

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US.	15 de septiembre de 2000	60/232,680

9 **Comprobante de pago No.:** 03-11.960 **Fecha:** 17 de febrero de 2003

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 400.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 **FIGURA CARACTERISTICA:**

3

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

TRADUCCION No: 0804/01
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2679 Min. Justicia

Apostill

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document
2. has been signed by ~~LINDA HALEY~~
3. acting in the capacity of ~~NOTARY PUBLIC~~
4. bears the seal/stamp of ~~LINDA HALEY-NOTARY PUBLIC-STATE OF MISSOURI~~

Certified

5. at Jefferson City, Missouri
6. the 5TH day of JANUARY, 2001.
7. by Rebecca McDowell Cook, Secretary of State, State of Missouri
8. No. 59640
9. Seal/Stamp
10. Signature:

Rebecca McDowell Cook

Comm. 48 (4-99)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA
13 MAR 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICI SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

5

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
PHARMACIA CORPORATION

of/domiciliado (s) en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, United States of America,

por el presente ratificamos la solicitudes de patente No. 00.093.233 y No. 00.093.237

presentada por EMILIO FERRERO

como agente oficioso ante la Superintendencia de Industria y Comercio

en Bogotá, Colombia

el 6 de diciembre de 2000

y por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the patent applications No. 00.093.233 and No. 00.093.237

filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO

before the Superintendency of Industry and Commerce

in Bogotá, Colombia

on December 6, 2000

and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation will be assumed automatically by the principal, the first or second alternate, as the case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

13 MAR 2003

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of

A la vuelta →

Over →

TRADUCCION No.: 08.04.01
MARIA ELVIRA [illegible]
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy 5th January 2001

in/en St. Louis, MO, USA

Signature Firma

María E. Martelo.

TRADUCCION No.: 02.04101

MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ___ días del mes de _____ de 19_____

ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this ___ day of _____ 19_____

before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ Notario Público — Notary Public _____

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 5 de Enero de 19 2001

compareció(eron) ante mí

J. Timothy Keane

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía

denominada PHARMACIA CORPORATION

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

Junta de Resoluciones
15 Febrero, 2000

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que PHARMACIA CORPORATION

es una Sociedad/Compañía legalmente constituída y existente

de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
Estados Unidos de América.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) J. Timothy Keane

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad St. Louis
Estado Missouri
Hoy 5 Enero de 2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATI N)

On this 5th day of January 2001

appeared before me
J. Timothy Keane

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company

named PHARMACIA CORPORATION

I Certify:

1. That I have seen the following documents:*

Board of Resolutions
February 25, 2000

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That PHARMACIA CORPORATION

is a Corporation/Company legally constituted and in existence

in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America.

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
P. O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
United States of America.

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) J. Timothy Keane

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City St. Louis
State Missouri
This 5th day of Jan 2001

A. CURO NOTARIO SUSTO DEL CIRCUITO DE SOGUTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL

JUAN MANUEL CHAVEZ NOTARIO

TRADUCCION No.: 0804/01
MARIA ELVIRA MARTELL
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Ltes. No. 2879 Min. Justicia

Notario Público — Notary Public

LINDA HALEY
Notary Public - Notary Seal
State of Missouri
St Louis County
My Commission Expires Oct 28, 2004

*Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

*Documents must be identified with date and origin.

CERTIFICACION NOTARIAL Y AUTENTICACION CONSULAR

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:

1.1. Que la compañía está legalmente constituída y actualmente existente.

1.2. Su domicilio.

1.3. Que el propósito del poder está incluído en el objeto social de la compañía.

1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.

2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:

2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y

2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.

3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATION AND CONSULAR AUTHENTICATION

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:

1.1. That the company is legally constituted and presently existent.

1.2. Its place of business.

1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.

1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.

2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:

2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.

2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.

3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.

COBRO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUL
DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE
FOTOCOPIA CONCUERDA CON
13 MAR 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/01 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual **PHARMACIA CORPORATION** domiciliada en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, Estados Unidos de América, ratifica las solicitudes de patente números 00.093.233 y 00.093.237, presentadas por Emilio FERRERO ante la Superintendencia de Industria y Comercio en Bogotá, Colombia, el 6 de diciembre de 2000. A su vez, otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER**). Dado y firmado el 5 de enero de 2001 en St. Louis, MO, EUA. (Firma ilegible).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia legal de **PHARMACIA CORPORATION**. Dado en la ciudad de St. Louis, Estado de Missouri, el 5 de enero de 2001. (Firma ilegible), Notario Público. (Sello notarial en [illegible] HALEY, Notario Público - Sello Notarial, Estado de Missouri, Condado de St. Louis, Mi comisión expira el 23 de octubre de 2004.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
13 MAR 2003
NOTARIO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

   Este documento público

2. Ha sido firmado por LINDA HALEY

3. Actuando en su capacidad de NOTARIO PÚBLICO

4. Lleva el sello/timbre de LINDA HALEY, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE MISSOURI

CERTIFICADO

5. En Jefferson City, Missouri.

6. el 5 de enero de 2001

7. Por Rebecca McDowell Cook, Secretario de Estado, Estado de Missouri.

8. No. 59640.

9. Sello: Sello del Secretario de Estado, Missouri.

10. Firma: (Firma) Rebecca McDowell Cook.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

WPC 12482-801-001-5

ID 17

ABR 06/01

María E. Martelo.
TRADUCCION No.: 08-04-01
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

CUBO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 MAR 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 06 ABR. 2001

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

13 MAR 2003

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COLO12482-841-004-1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22559 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07C 251/00

(21) International Application Number: PCT/US01/28733

(22) International Filing Date:
15 September 2001 (15.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/232,680 15 September 2000 (15.09.2000) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DURLEY, Richard, C. [US/US]; 509 Princeton Gate Court, Chesterfield, MO 63017 (US). SIKORSKI, James [US/US]; 1400 West Adams Avenue, Kirkwood, MO 63122 (US). HANSEN, Donald, Jr. [US/US]; 5250 West Brown Street, Skokie, IL 60077 (US). PROMO, Michelle, A. [US/US]; 1366 Westmade Drive, Chesterfield, MO 63017 (US). WEBBER, Ronald, Keith [US/US]; 5379 Wolfrum Way, St. Charles, MO 63304 (US). PITZELE, Barnett, S. [US/US]; 7924 North Tripp Avenue, Skokie, IL 60076 (US). AWASTHI, Alok, K. [US/US]; 9438 Keystone Avenue, Skokie, IL 60076 (US). MOORMAN, Alan, E. [US/US]; 5578 Hennsley Circle, Weldon Springs, MO 63304 (US).

(74) Agents: POLSTER, Philip, B., II et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Blvd., Mail Zone O4E, St. Louis, MO 63167 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/22559 A2

(54) Title: 2-AMINO-2-ALKYL-4 HEXENOIC AND HEXYNOIC ACID DERIVATIVES USEFUL AS NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to 2-amino-2-alkyl-4 hexenoic and hexynoic acid derivatives and their use in therapy, in particular their use as nitric oxide synthase inhibitors.

2-Amino-2-Alkyl-4 Hexenoic and Hexynoic Acid Derivatives Useful as Nitric Oxide Synthase Inhibitors

Cross Reference to Related Applications

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial No. 60/232,680, filed September 15, 2000.

Field of the Invention

The present invention relates to 2-amino-2-alkyl-4 hexenoic and hexynoic acid derivatives and their use in therapy, in particular their use as nitric oxide synthase inhibitors.

Related Art

It has been known since the early 1980's that the vascular relaxation caused by acetylcholine is dependent on the vascular endothelium. The endothelium-derived relaxing factor (EDRF), now known to be nitric oxide (NO) is generated in the vascular endothelium by nitric oxide synthase (NOS). The activity of NO as a vasodilator has been known for well over 100 years. In addition, NO is the active species deriving from amylnitrite, glyceryltrinitrate and other nitrovasodilators. The identification of EDRF as NO has coincided with the discovery of a biochemical pathway by which NO is synthesized from the amino acid L-arginine by the enzyme NO synthase.

Nitric oxide is an endogenous stimulator of the soluble guanylate cyclase. In addition to endothelium-dependent relaxation, NO is involved in a number of biological actions including cytotoxicity of phagocytic cells and cell-to-cell communication in the central nervous system.

There are at least three types of NO synthase as follows:

(i) a constitutive, Ca^{++}/calmodulin dependent enzyme, located in the endothelium, that releases NO in response to receptor or physical stimulation.

(ii) a constitutive, Ca^{++}/calmodulin dependent enzyme, located in the brain, that releases NO in response to receptor or physical stimulation.

(iii) a Ca^{++} independent enzyme which is induced after activation of vascular smooth muscle, macrophages, endothelial cells, and a number of other cells by endotoxin and cytokines. Once expressed, this inducible nitric oxide synthase (hereinafter "iNOS") generates NO continuously for long periods.

The NO released by each of the two constitutive enzymes acts as a transduction mechanism underlying several physiological responses. The NO produced by the inducible enzyme is a cytotoxic molecule for tumor cells and invading microorganisms. It also appears that adverse effects of excess NO production, in particular pathological vasodilation and tissue damage, may result largely from the NO synthesized by iNOS.

There is a growing body of evidence that NO may be involved in the degeneration of cartilage which takes place as a result of certain conditions such as arthritis and it is also known that NO synthesis is increased in rheumatoid arthritis and in osteoarthritis.

Some of the NO synthase inhibitors proposed for therapeutic use are non-selective; they inhibit both the constitutive and the inducible NO synthases. Use of such a non-selective NO synthase inhibitor requires that great care be taken in order to avoid the potentially serious consequences of over-inhibition of the constitutive NO-synthase, such consequences including hypertension and possible thrombosis and tissue damage. In particular, in the case of the therapeutic use of L-NMMA (a non-selective NO synthase inhibitor) for the treatment of toxic shock it has been recommended that the patient must be subject to continuous blood pressure monitoring throughout the treatment. Thus, while non-selective NO synthase inhibitors have therapeutic utility provided that appropriate precautions are taken, NO synthase inhibitors which are selective in the sense that they inhibit the inducible NO synthase to a considerably greater extent than the constitutive isoforms of NO synthase would be of even greater therapeutic benefit and easier to use (S. Moncada and E. Higgs, FASEB J., 9, 1319-1330, 1995).

PCT International Publication No. WO 93/13055 and U. S. Patent No. 5,132,453, the disclosure of which are hereby incorporated by reference in their entirety as if written herein, disclose compounds that inhibit nitric oxide synthesis and preferentially inhibit the inducible isoform of nitric oxide synthase.

PCT International Publication No. WO 95/25717 discloses certain amidino derivatives as being useful in inhibiting inducible nitric oxide synthase.

Various attempts have been made to improve the potency and selectivity of NOS inhibitors by adding one or more rigidifying elements to the inhibitor's structure. Publications by Y. Lee et al (Bioorg. Med. Chem. 7, 1097 (1999)) and R. J. Young et al (Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 597 (2000)) teach that imposing conformational rigidity with one or more carbon-carbon double bonds is not a favorable approach to impart selectivity for NOS inhibitors.

Summary of the Invention

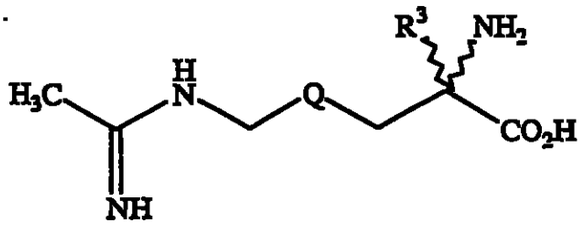
Compounds have now been found which have the advantage of being very efficacious in the human cartilage explant assay, a model for osteoarthritis.

The present invention demonstrates that a carbon-carbon double bond can be used as a rigidifying element, and the resulting compounds have unexpected potency and selectivity for inhibition of inducible NOS.

The present invention demonstrates that a carbon-carbon double bond imparts a favorable interaction with inducible NOS, such that the resulting compounds have unexpected potency and selectivity for inhibition of inducible NOS over the constitutive isoforms.

Further, compounds of the present invention have the advantage of being very efficacious as iNOS inhibitors in the human cartilage explant assay, a model for osteoarthritis. At the same time the compounds of the present invention are surprisingly less able to penetrate certain non-target organs in test systems, especially in comparison to the compounds of WO 93/13055. This surprising differentiation in expected access between the target organ (cartilage) and other organs is an unexpected advantage for the compounds of the present invention.

In a broad aspect, compounds of the present invention are represented by:





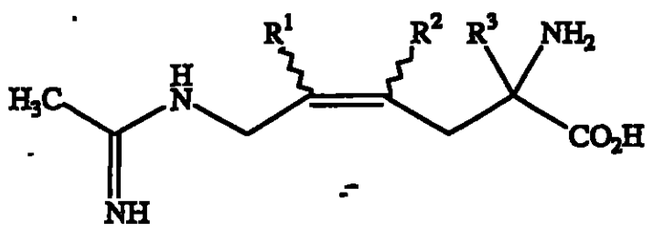
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula I, the invention relates to:



I

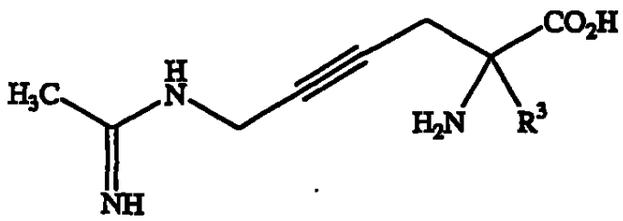
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula II, the invention relates to:

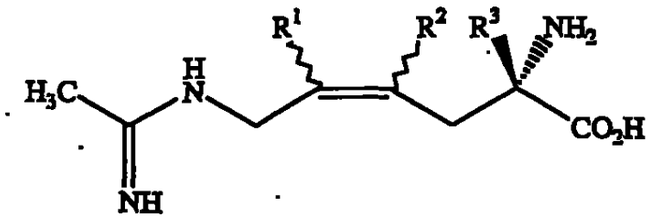


II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In an embodiment represented by Formula III, the invention relates to:



III

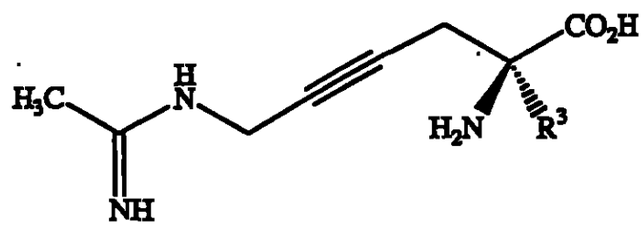
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula IV, the invention relates to:

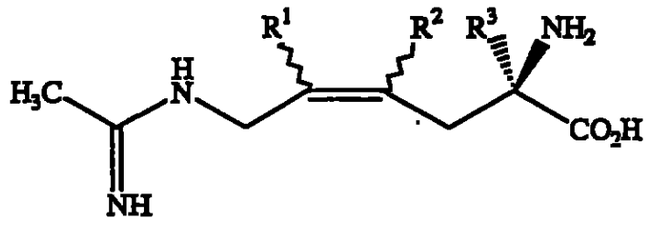


IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula V, the invention relates to:



V

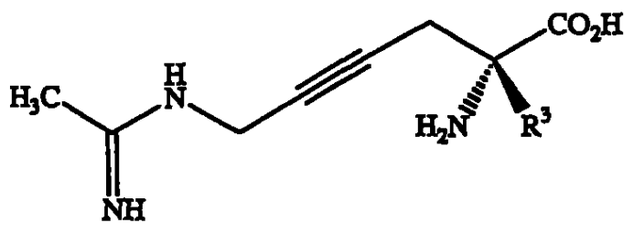
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula VI, the invention relates to:



VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In a broad aspect, the present invention is directed to novel compounds, pharmaceutical compositions, process for preparing novel compounds, process for preparing pharmaceutical compositions, and methods of using said compounds and compositions for inhibiting or modulating nitric oxide synthesis in a subject in need of such inhibition or modulation by administering a compound which preferentially inhibits or modulates the inducible isoform of nitric oxide synthase over the constitutive isoforms of nitric oxide synthase. It is also another object of the present invention to lower nitric oxide levels in a subject in need of such lowering. The present compounds possess useful nitric oxide synthase inhibiting activity, and are expected to be useful in the treatment or prophylaxis of a disease or condition in which the synthesis or over-synthesis of nitric oxide forms a contributory part.

Compounds of the present invention will be useful for treating, among other things, inflammation in a subject, or for treating other nitric oxide synthase-mediated disorders, such as, as an analgesic in the treatment of pain and headaches. The compounds of the present invention will be useful in the treatment of pain including somatogenic (either nociceptive or neuropathic), both acute and chronic, and could be used in a situation including neuropathic pain for which a common NSAID , opioid analgesic or certain anti-convulsants would traditionally be administered.

Included within the scope of the present invention are novel intermediates useful for synthesizing compounds of the present invention.

Conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO production from L-arginine include arthritic conditions. For example, compounds of the present invention will be useful to treat arthritis, including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, juvenile arthritis, acute rheumatic arthritis, enteropathic arthritis, neuropathic arthritis, psoriatic arthritis, and pyogenic arthritis.

Compounds of the invention will be further useful in the treatment of asthma, bronchitis, menstrual cramps (e.g., dysmenorrhea), premature labor, tendinitis, bursitis, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, burns, sunburn, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, and post-operative inflammation including inflammation from ophthalmic surgery such as cataract surgery and refractive surgery. Compounds of the invention also would be useful to treat gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome and ulcerative colitis.

Compounds of the invention would be useful in treating inflammation and tissue damage in such diseases as vascular diseases, migraine headaches, periarteritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, sclerodoma, rheumatic fever, type I diabetes, neuromuscular junction disease including myasthenia gravis, white matter disease including multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury, myocardial ischemia, and the like. The compounds would also be useful in the treatment of ophthalmic diseases, such as glaucoma, retinitis, retinopathies, uveitis, ocular photophobia, and of inflammation and pain associated with acute injury to the eye tissue. Of particular interest among the uses of the present inventive compounds is the treatment of glaucoma, especially where symptoms of glaucoma are caused by the production of nitric oxide, such as in nitric oxide-mediated nerve damage. The compounds would also be useful in the treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral

infections and cystic fibrosis. The compounds would also be useful for the treatment of certain central nervous system disorders, such as cortical dementias including Alzheimer's disease, and central nervous system damage resulting from stroke, ischemia and trauma. These compounds would also be useful in the treatment of allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, endotoxin shock syndrome, and atherosclerosis. The compounds would also be useful in the treatment of pain, including but not limited to postoperative pain, dental pain, muscular pain, pain caused by temperoramandibular joint syndrome, and pain resulting from cancer. The compounds would be useful for the prevention of dementias, such as Alzheimer's disease.

Besides being useful for human treatment, these compounds are also useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals and farm animals, including mammals and other vertebrates. More preferred animals include horses, dogs, and cats.

The present compounds may also be used in co-therapies, partially or completely, in place of other conventional antiinflammatory therapies, such as together with steroids, NSAIDs, COX-2 selective inhibitors, matrix metalloproteinase inhibitors, 5-lipoxygenase inhibitors, LTB4 antagonists and LTA4 hydrolase inhibitors.

Other conditions in which the compounds of the present invention will provide an advantage in inhibiting NO inhibition include cardiovascular ischemia, diabetes (type I or type II), congestive heart failure, myocarditis, atherosclerosis, migraine, glaucoma, aortic aneurysm, reflux esophagitis, diarrhea, irritable bowel syndrome, cystic fibrosis, emphysema, asthma, bronchiectasis, hyperalgesia (allodynia), cerebral ischemia (both focal ischemia, thrombotic stroke and global ischemia (for example, secondary to cardiac arrest), multiple sclerosis and other central nervous system disorders mediated by NO, for example Parkinson's disease. Further neurodegenerative disorders in which NO inhibition may be useful include nerve degeneration or nerve necrosis in disorders such as hypoxia, hypoglycemia, epilepsy, and in cases of central nervous system (CNS) trauma (such as spinal cord

and head injury), hyperbaric oxygen convulsions and toxicity, dementia, such as, for example pre-senile dementia, and AIDS-related dementia, cachexia, Sydenham's chorea, Huntington's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Korsakoff's disease, imbecility relating to a cerebral vessel disorder, sleeping disorders, schizophrenia, depression, depression or other symptoms associated with Premenstrual Syndrome (PMS), anxiety and septic shock.

Still other disorders or conditions which will be advantageously treated by the compounds of the present invention include treatment of prevention of opiate tolerance in patients needing protracted opiate analgesics, and benzodiazepine tolerance in patients taking benzodiazepines, and other addictive behavior, for example, nicotine addiction, alcoholism, and eating disorders. The compounds and methods of the present invention will also be useful in the treatment or prevention of drug withdrawal symptoms, for example treatment or prevention of symptoms of withdrawal from opiate, alcohol, or tobacco addiction. The present inventive compounds may also be useful to prevent tissue damage when therapeutically combined with antibacterial or antiviral agents.

The compounds of the present invention will also be useful in inhibiting NO production from L-arginine including systemic hypotension associated with septic and/or toxic hemorrhagic shock induced by a wide variety of agents; therapy with cytokines such as TNF, IL-1 and IL-2; and as an adjuvant to short term immunosuppression in transplant therapy.

Compounds of the invention are useful for the prevention or treatment of cancer, such as colorectal cancer, and cancer of the breast, lung, prostate, bladder, cervix and skin. The present invention is further directed to the use of the compounds of the present invention for the treatment and prevention of neoplasias. The neoplasias that will be treatable or preventable by the compounds and methods of the present invention include brain cancer, bone cancer, a leukemia, such as, for example chronic lymphocytic leukemia, a lymphoma, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip

cancer, mouth cancer, esophogeal cancer, small bowel cancer and stomach cancer, colon cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, urogenital cancers, such as ovary cancer, cervical cancer, vulvar cancer, and lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell, melanoma, and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that effect epithelial cells throughout the body. Compounds of the present invention will be effective as well for treatment of mesenchymal derived neoplasias. Preferably, the neoplasia to be treated is selected from gastrointestinal cancer, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, prostate cancer, cervical cancer, vulvar cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers. The present compounds and methods can also be used to treat the fibrosis which occurs with radiation therapy. The present compounds and methods can be used to treat subjects having adenomatous polyps, including those with familial adenomatous polyposis (FAP). Additionally, the present compounds and methods can be used to prevent polyps from forming in patients at risk of FAP.

Conjunctive treatment of a compound of the present invention with another antineoplastic agent will produce a synergistic effect or alternatively reduce the toxic side effects associated with chemotherapy by reducing the therapeutic dose of the side effect-causing agent needed for therapeutic efficacy or by directly reducing symptoms of toxic side effects caused by the side effect-causing agent. A compound of the present invention will further be useful as an adjunct to radiation therapy to reduce side effects or enhance efficacy. In the present invention, another agent which can be combined therapeutically with a compound of the present invention includes any therapeutic agent which is capable of inhibiting the enzyme cyclooxygenase-2 ("COX-2"). Preferably such COX-2 inhibiting agents inhibit COX-2 selectively relative to the enzyme cyclooxygenase-1 ("COX-1"). Such a COX-2 inhibitor is known as a "COX-2 selective inhibitor". More preferably, a compound of the present invention can be therapeutically combined with a COX-2

selective inhibitor wherein the COX-2 selective inhibitor selectively inhibits COX-2 at a ratio of at least 10:1 relative to inhibition of COX-1, more preferably at least 30:1, and still more preferably at least 50:1 in an in vitro test. COX-2 selective inhibitors useful in therapeutic combination with the compounds of the present invention include celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl-3(2H)-pyridazinone; described in PCT Patent Application No. WO 00/24719), or meloxicam. A compound of the present invention can also be advantageously used in therapeutic combination with a prodrug of a COX-2 selective inhibitor, for example parecoxib.

Another chemotherapeutic agent which will be useful in combination with a compound of the present invention can be selected, for example, from the following non-comprehensive and non-limiting list:

Alpha-difluoromethylornithine (DFMO), 5-FU-fibrinogen, acanthifolic acid, aminothiadiazole, brequinar sodium, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cyclopentyl cytosine, cytarabine phosphate stearate, cytarabine conjugates, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanine, dideoxycytidine, dideoxyguanosine, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridine, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabine, floxuridine, fludarabine phosphate, 5-fluorouracil, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropyl pyrrolizine, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexate, Wellcome MZPES, norspermidine, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, thioguanine, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexate, tyrosine kinase inhibitors, tyrosine protein kinase inhibitors, Taiho UFT, uricytin, Shionogi 254-S, aldo-phosphamide analogues, altretamine, anaxirone, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitane, Wakunaga CA-102, carboplatin, carmustine, Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatate, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, diphenylspiromustine, diplatinum cytostatic, Erba distamycin

derivatives, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustine, Erbamont FCE-24517, estramustine phosphate sodium, fotemustine, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamide, iproplatin, lomustine, mafosfamide, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn PCNU, prednimustine, Proter PTT-119, ranimustine, semustine, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, spiromus-tine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustine, temozolomide, teroxirone, tetraplatin, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicin, actinomycin D, actinoplanone, Erbamont ADR-456, aeroplysinin derivative, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomycins, anthracycline, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, bleomycin sulfate, bryostatin-1, Taiho C-1027, calichemycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantrone, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysine, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thrazine, tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 zorubicin, alpha-

carotene, alpha-difluoromethyl-arginine, acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonine, amonafide, amphethinile, amsacrine, Angiostat, ankinomycin, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidicolin glycinate, asparaginase, Avarol, baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantrene, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caracemide, carmethizole hydrochloride, Ajinomoto CDAF, chlorsulfaquinoxalone, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenone, ICN compound 1259, ICN compound 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, cytochalasin B, cytarabine, cytocytin, Merz D-609, DABIS maleate, dacarbazine, datelliptinium, didemnin-B, dihaematoporphyrin ether, dihydrolenperone, dinaline, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, elliprabin, elliptinium acetate, Tsumura EPMTC, ergotamine, etoposide, etretinate, fenretinide, Fujisawa FR-57704, gallium nitrate, genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylphosphocholine, Green Cross HO-221, homoharringtonine, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofosine, isoglutamine, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulin, lonidamine, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarone, merocyanine derivatives, methylanilinoacridine, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafide, mitoquidone, mopidamol, motretinide, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoyl)amino acids, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylated-dehydroalanines, nafazatrom, Taisho NCU-190, nocodazole derivative, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotide, Ono ONO-112, oquizanocine, Akzo Org-10172, pancratistatin, pazelliptine, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptide D, piroxantrone,

polyhaematoporphyrin, polypreic acid, Efamol porphyrin, probimane, procarbazine, proglumide, Invitron protease nexin I, Tobishi RA-700, razoxane, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptine, retinoic acid, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, spirocyclopropane derivatives, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinone, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superoxide dismutase, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposide, thaliblastine, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastine sulfate, vincristine, vindesine, vinestramide, vinorelbine, vintriptol, vinzolidine, withanolides, Yamanouchi YM-534, uroguanylin, combretastatin, dolastatin, idarubicin, epirubicin, estramustine, cyclophosphamide, 9-amino-2-(S)-camptothecin, topotecan, irinotecan (Camptosar), exemestane, decapeptyl (tryptorelin), or an omega-3 fatty acid.

Examples of radioprotective agents which may be used in a combination therapy with the compounds of this invention include AD-5, adchnon, amifostine analogues, detox, dimesna, l-102, MM-159, N-acylated-dehydroalanines, TGF-Genentech, tiprotimod, amifostine, WR-151327, FUT-187, ketoprofen transdermal, nabumetone, superoxide dismutase (Chiron) and superoxide dismutase Enzon.

The compounds of the present invention will also be useful in treatment or prevention of angiogenesis-related disorders or conditions, for example, tumor growth, metastasis, macular degeneration, and atherosclerosis.

In a further embodiment, the present invention also provides therapeutic combinations for the treatment or prevention of ophthalmic disorders or conditions such as glaucoma. For example the present inventive compounds advantageously will be used in therapeutic combination with a drug which reduces the intraocular pressure of patients afflicted with glaucoma. Such intraocular pressure-reducing drugs include without limitation; latanoprost, travoprost, bimatoprost, or unoprostol. The therapeutic combination of a compound of the present invention

plus an intraocular pressure-reducing drug will be useful because each is believed to achieve its effects by affecting a different mechanism.

In another combination of the present invention, the present inventive compounds can be used in therapeutic combination with an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug such as a benzothiepine or a benzothiazepine antihyperlipidemic drug. Examples of benzothiepine antihyperlipidemic drugs useful in the present inventive therapeutic combination can be found in U.S. Patent No. 5,994,391, herein incorporated by reference. Some benzothiazepine antihyperlipidemic drugs are described in WO 93/16055. Alternatively, the antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug useful in combination with a compound of the present invention can be an HMG Co-A reductase inhibitor. Examples of HMG Co-A reductase inhibitors useful in the present therapeutic combination include, individually, benfluorex, fluvastatin, lovastatin, provastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, ZD-9720 (described in PCT Patent Application No. WO 97/06802), ZD-4522 (CAS No. 147098-20-2 for the calcium salt; CAS No. 147098-18-8 for the sodium salt; described in European Patent No. EP 521471), BMS 180431 (CAS No. 129829-03-4), or NK-104 (CAS No. 141750-63-2). The therapeutic combination of a compound of the present invention plus an antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug will be useful, for example, in reducing the risk of formation of atherosclerotic lesions in blood vessels. For example, atherosclerotic lesions often initiate at inflamed sites in blood vessels. It is established that antihyperlipidemic or cholesterol-lowering drug reduce risk of formation of atherosclerotic lesions by lowering lipid levels in blood. Without limiting the invention to a single mechanism of action, it is believed that one way the compounds of the present combination will work in concert to provide improved control of atherosclerotic lesions by, for example, reducing inflammation of the blood vessels in concert with lowering blood lipid levels.

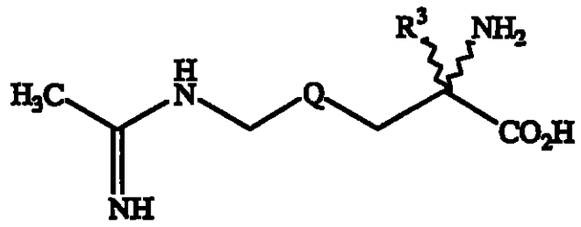
In another embodiment of the invention, the present compounds can be used in combination with other compounds or therapies for the treatment of central nervous conditions or disorders such as migraine. For example, the present

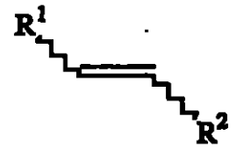
compounds can be used in therapeutic combination with caffeine, a 5-HT-1B/1D agonist (for example, a triptan such as sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, or frovatriptan), a dopamine D4 antagonist (e.g., sonepiprazole), aspirin, acetaminophen, ibuprofen, indomethacin, naproxen sodium, isometheptene, dichloralphenazone, butalbital, an ergot alkaloid (e.g., ergotamine, dihydroergotamine, bromocriptine, ergonovine, or methyl ergonovine), a tricyclic antidepressant (e.g., amitriptyline or nortriptyline), a serotonergic antagonist (e.g., methysergide or cyproheptadine), a beta-andrenergic antagonist (e.g., propranolol, timolol, atenolol, nadolol, or metprolol), or a monoamine oxidase inhbitor (e.g., phenelzine or isocarboxazid).

A further embodiment provides a therapeutic combination of a compound of the present invention with an opioid compound. Opioid compounds useful in this combination include without limitation morphine, methadone, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, codeine,dihydrocodeine, dihydrohydroxycodeinone, pentazocine, hydrocodone, oxycodone, nalmefene, etorphine, levorphanol, fentanyl, sufentanil, DAMGO, butorphanol, buprenorphine, naloxone, naltrexone, CTOP, diprenorphine, beta-funaltrexamine, naloxonazine, nalorphine, pentazocine, nalbuphine, naloxone benzoylhydrazone, bremazocine, ethylketocyclazocine, U50,488, U69,593, spiradoline, nor-binaltorphimine, naltrindole, DPDPE, [D-la^2, glu^4]deltorphin, DSLET, met-enkephalin, leu-enkaphalin, beta-endorphin, dynorphin A, dynorphin B, and alpha-neoendorphin. An advantage to the combination of the present invention with an opioid compound is that the present inventive compounds will allow a reduction in the dose of the opioid compound, thereby reducing the risk or severity of opioid side effects, such as opioid addiction.

Detailed Description of the Invention

In a broad aspect, compounds of the present invention are represented by:



Q =  or 

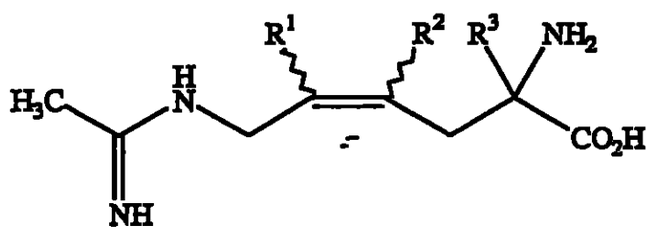
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In an embodiment represented by Formula I, the invention relates to:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In one embodiment of the present invention represented by Formula I, the compound is the Z isomer.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, the compound is the E isomer.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is halo; R^2 is halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is fluorine; R^2 is fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is methyl; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is methyl; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is methyl; R^2 is methyl; and R^3 is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula I,: R^1 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen or fluorine; R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is CH_2F; and R^3 is methyl.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is CH_2F; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

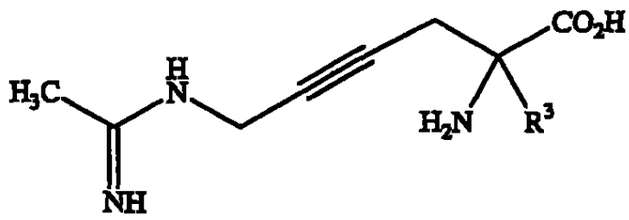
In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is CH_2F.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is methoxymethyl; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is methoxymethyl; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula I, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is methoxymethyl.

In an embodiment represented by Formula II, the invention relates to:



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl substituted by one or more halo.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl substituted by one or more fluorine. In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is CH_2F.

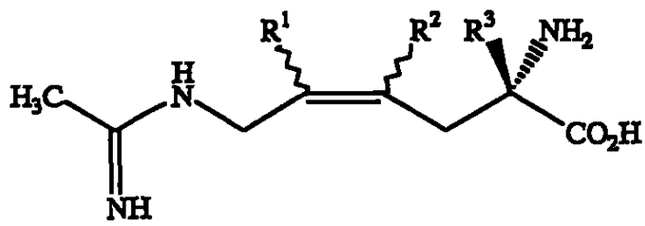
In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl.

In an embodiment represented by Formula III, the invention relates to:



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In one embodiment of the present invention represented by Formula III, the compound is the Z isomer.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, the compound is the E isomer.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is halo; R^2 is halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is fluorine; R^2 is fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is methyl; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is methyl; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is methyl; R^2 is methyl; and R^3 is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula III,: R^1 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen or fluorine; R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is CH_2F; and R^3 is methyl.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is CH_2F; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

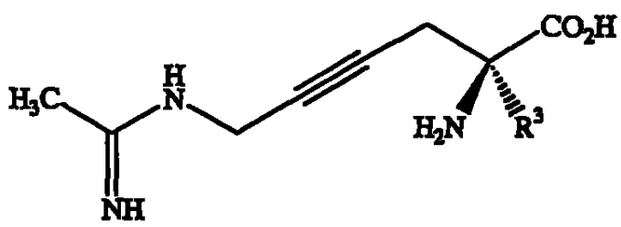
In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is CH_2F.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is methoxymethyl; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is methoxymethyl; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula III, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is methoxymethyl.

In an embodiment represented by Formula IV, the invention relates to:



IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl substituted by one or more halo.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl substituted by one or more fluorine. In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is CH_2F.

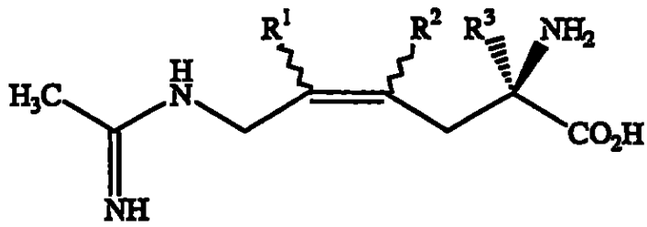
In still another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is C_1-C_5 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula II, R^3 is methyl.

In an embodiment represented by Formula V, the invention relates to:



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, C_1-C_5 alkyl and C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo;

R^3 is C_1-C_5 alkyl or C_1-C_5 alkyl be substituted by alkoxy or one or more halo.

In one embodiment of the present invention represented by Formula V, the compound is the Z isomer.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, the compound is the E isomer.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen, halo, or C_1-C_3 alkyl; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a still further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen or fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is halo; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is halo; R^2 is halo; and R^3 is C_1-C_3 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is fluorine; R^2 is fluorine; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen or C_1-C_3 alkyl; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is fluorine; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is methyl; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is methyl; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is methyl; R^2 is methyl; and R^3 is methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula V,: R^1 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; R^2 is hydrogen, halo or C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5

alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen or fluorine; R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is CH_2F; and R^3 is methyl.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is CH_2F; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

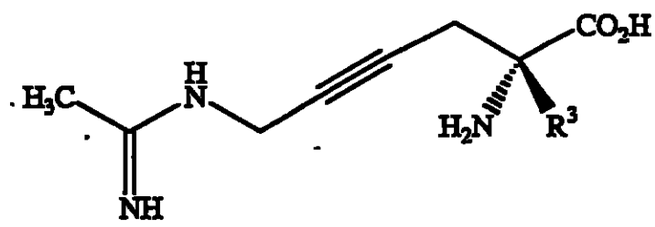
In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is CH_2F.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is methoxymethyl; and R^3 is methyl.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is methoxymethyl; R^2 is hydrogen; and R^3 is methyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula V, R^1 is hydrogen; R^2 is hydrogen; and R^3 is methoxymethyl.

In an embodiment represented by Formula VI, the invention relates to:



VI-

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_3 alkyl or C_1-C_3 alkyl substituted by alkoxy or one or more halo.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is methyl substituted by one or more halo.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is methyl substituted by one or more fluorine. In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is CH_2F.

In still another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

In a further embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is methoxy methyl.

In yet another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is C_1-C_5 alkyl.

In another embodiment of the present invention represented by Formula VI, R^3 is methyl.

The present invention also includes pharmaceutical compositions that comprise a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI.

Methods of using the compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI include the use of inhibiting nitric oxide synthesis in a subject in need of such inhibition by administering a therapeutically effective amount of the present compound, selectively inhibiting nitric oxide synthesis produced by inducible nitric oxide synthase over nitric oxide produced by the constitutive forms of nitric oxide synthase in a subject in need of such inhibition by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI, lowering nitric oxide levels in a subject in need of such by administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI, lowering nitric oxide levels in a subject in need of such by administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI.

The compounds of the present invention may also be used advantageously in combination with a second pharmaceutically active substance, particularly in combination with a selective inhibitor of the inducible isoform of cyclooxygenase (COX-2). Thus, in a further aspect of the invention there is provided the use of a present compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a COX-2 inhibitor for the treatment of inflammation, inflammatory disease and inflammatory related disorders. And there is also provided a method of treating, or reducing the risk of, inflammation, inflammatory disease and inflammatory related disorders in a person suffering from or at risk of, said disease or condition, wherein the method comprises administering to the person a therapeutically effective amount of a present compound or a pharmaceutically acceptable salt, thereof in combination with a COX-2 inhibitor. COX-2 inhibitors are illustrated but not limited by Celecoxib Vioxx. The NOS inhibitor and the COX-2 inhibitor may either be formulated together within the same pharmaceutical composition for administration in a single dosage unit, or each component may be individually formulated such that separate dosages may be administered either simultaneously or sequentially.

The term "alkyl", alone or in combination, means an acyclic alkyl radical, linear or branched, containing from 1 to 5, or from 1 to 3 carbon atoms. Said alkyl radicals may be optionally substituted with one or more halo.

The terms "alkoxy" embraces linear or branched oxy-containing radicals each having alkyl portions of one to five carbon atoms, such as methoxy radical. Examples of such radicals include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy and *tert*-butoxy alkyls.

The term "halo" means halogens such as fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms.

Also included in the family of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI are the pharmaceutically-acceptable salts thereof. The term "pharmaceutically-acceptable salts" embraces salts commonly used to form alkali metal salts and to

form addition salts of free acids or free bases. The nature of the salt is not critical, provided that it is pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically-acceptable acid addition salts of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI may be prepared from inorganic acid or from an organic acid. Examples of such inorganic acids are hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, carbonic, sulfuric and phosphoric acid. Appropriate organic acids may be selected from aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulfonic classes of organic acids, examples of which are formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucoronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethylsulfonic, benzenesulfonic, sulfanilic, stearic, cyclohexylaminosulfonic, algenic, galacturonic acid. Suitable pharmaceutically-acceptable base addition salts of compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI include metallic salts made from aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc or organic salts made from N,N'-dibenzylethylenediamine, choline, chloroprocaine, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procain. All of these salts may be prepared by conventional means from the corresponding compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI by reacting, for example, the appropriate acid or base with the compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI.

Although nitrogen protecting groups are illustratively shown as , *t*-butoxycarbonyl, or *t*-BOC, any suitable nitrogen protecting group could be substituted in the synthesis of the compounds of the present invention. Numerous protected amino groups useful in the present invention for are described by Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York, 1999, pp. 494-653). For example NZ can be a 4-chlorobenzylimino group. In one embodiment of the present invention, the protected amino group is any such group resulting from the reaction of an aldehyde with the corresponding amino group to form a Schiff base. A large variety of deprotecting reagents can be advantageously used in the present invention to effect

the conversion of the intermediate to the desired compound. Many such deprotecting reagents are described by Greene and Wuts, *supra*. For example, when the protected amino group is a 4-chlorobenzylimino group or a t-butoxycarbonylamino group, preferably the deprotecting reagent is an acid. Some useful acid deprotecting agents include, without limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, phosphoric acid, phosphorus acid, and acetic acid.

When a compound is described by both a structure and a name, the name is intended to correspond to the indicated structure, and similarly the structure is intended to correspond with the indicated name.

While it may be possible for the compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI to be administered as the raw chemical, it is preferable to present them as a pharmaceutical composition. According to a further aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers thereof and optionally one or more other therapeutic ingredients. The carrier(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous, intradermal, intramuscular, intravenous and intraarticular), rectal and topical (including dermal, buccal, sublingual and intraocular) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association a compound of Formula I, II, III, IV, V, or VI or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof with the carrier, which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into

association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, lubricating, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, saline, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

Preferred unit dosage formulations are those containing an effective dose, as herein below recited, or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations of this invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavoring agents.

The compounds of the invention may be administered orally or via injection at a dose of from 0.001 to 2500 mg/kg per day. The dose range for adult humans is generally from 0.005 mg to 10 g/day. Tablets or other forms of presentation provided in discrete units may conveniently contain an amount of compound of the invention which is effective at such dosage or as a multiple of the same, for instance, units containing 0.5 mg to 200 mg, usually around 0.5 mg to 100 mg.

The compounds of Formula I, II, III, IV, V, or VI are preferably administered orally or by injection (intravenous or subcutaneous). The precise amount of compound administered to a patient will be the responsibility of the attendant physician. However, the dose employed will depend on a number of factors, including the age and sex of the patient, the precise disorder being treated, and its severity. Also, the route of administration may vary depending on the condition and its severity.

Compounds of the present invention can exist in tautomeric, geometric or stereoisomeric forms. The present invention contemplates all such compounds, including cis- and trans-geometric isomers and mixtures thereof, E- and Z-geometric isomers and mixtures thereof, R- and S-enantiomers, diastereomers, d-isomers, l-isomers, the racemic mixtures thereof and other mixtures thereof, as falling within the scope of the invention. Pharmaceutically acceptable salts of such

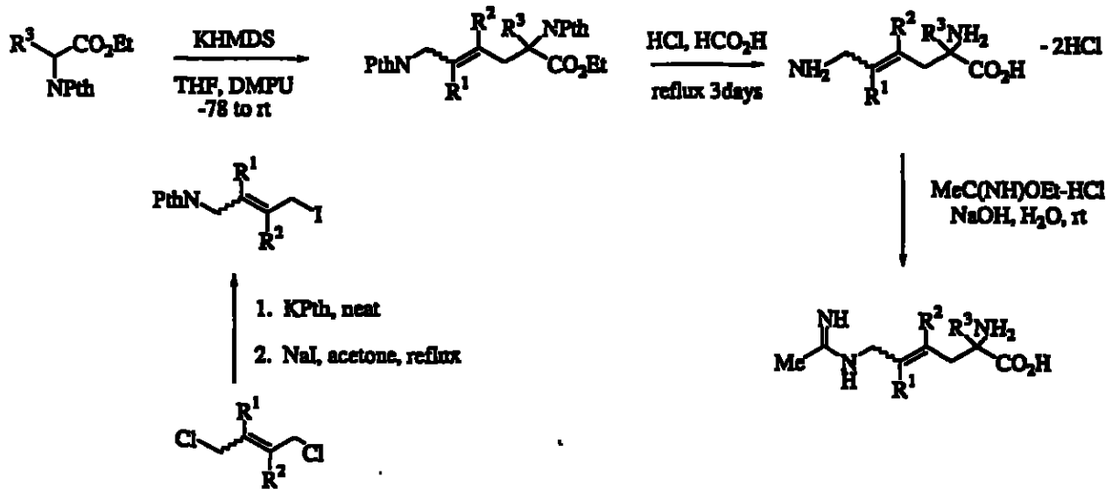
tautomeric, geometric or stereoisomeric forms are also included within the invention.

The terms "cis" and "trans" denote a form of geometric isomerism in which two carbon atoms connected by a double bond will each have two highest ranking groups on the same side of the double bond ("cis" or "Z") or on opposite sides of the double bond ("trans" or "E"). Some of the compounds described contain alkenyl groups, and are meant to include both cis and trans or "E" and "Z" geometric forms. Other compounds of the invention include mixtures of both the cis/Z and the trans/E isomers.

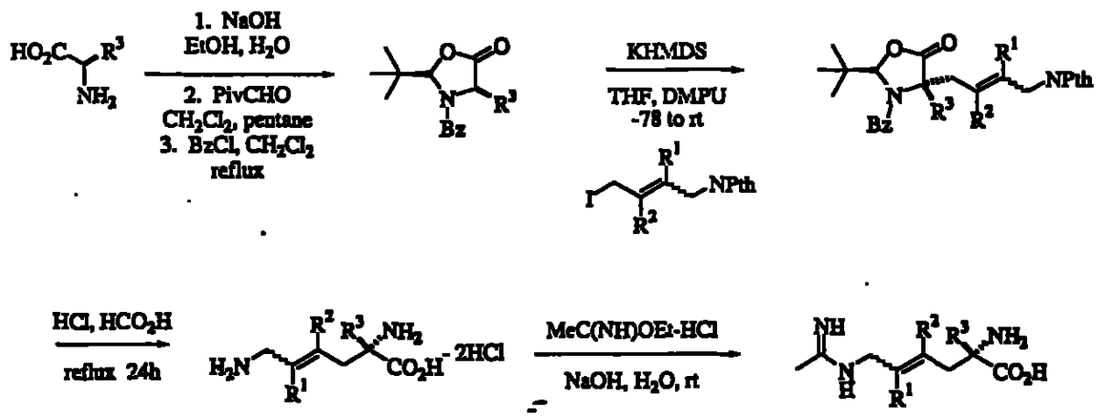
The compounds described contain a stereocenter and are meant to include R, S, and mixtures of R and S forms. Some of the compounds described contain geometric isomers and are meant to include E, Z and mixtures of E and Z forms for each stereocenter present.

The following schemes are useful in making the present invention. Where isomers are not defined, utilization of appropriate chromatography methods will afford single isomers.

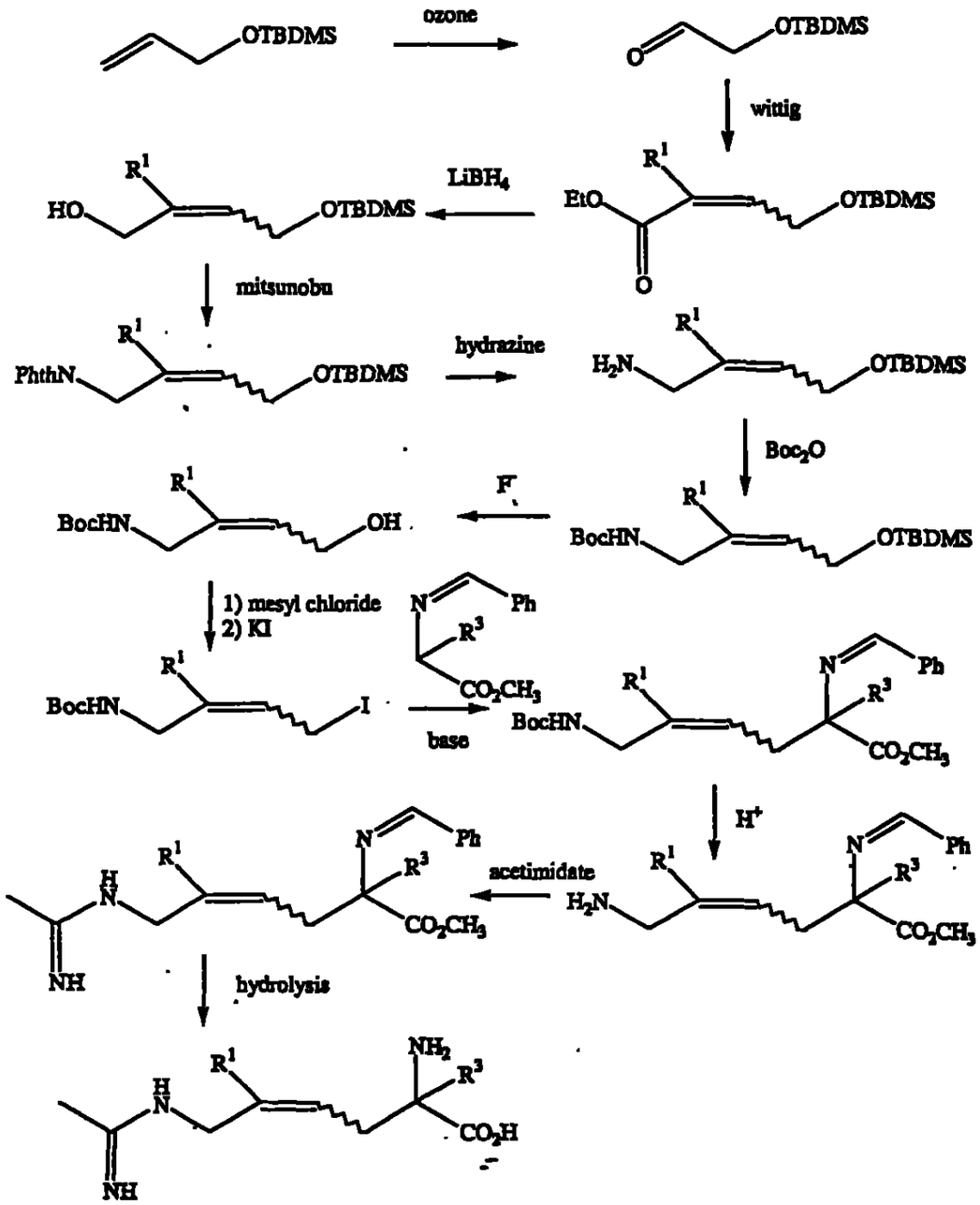
Scheme 1



Scheme 2

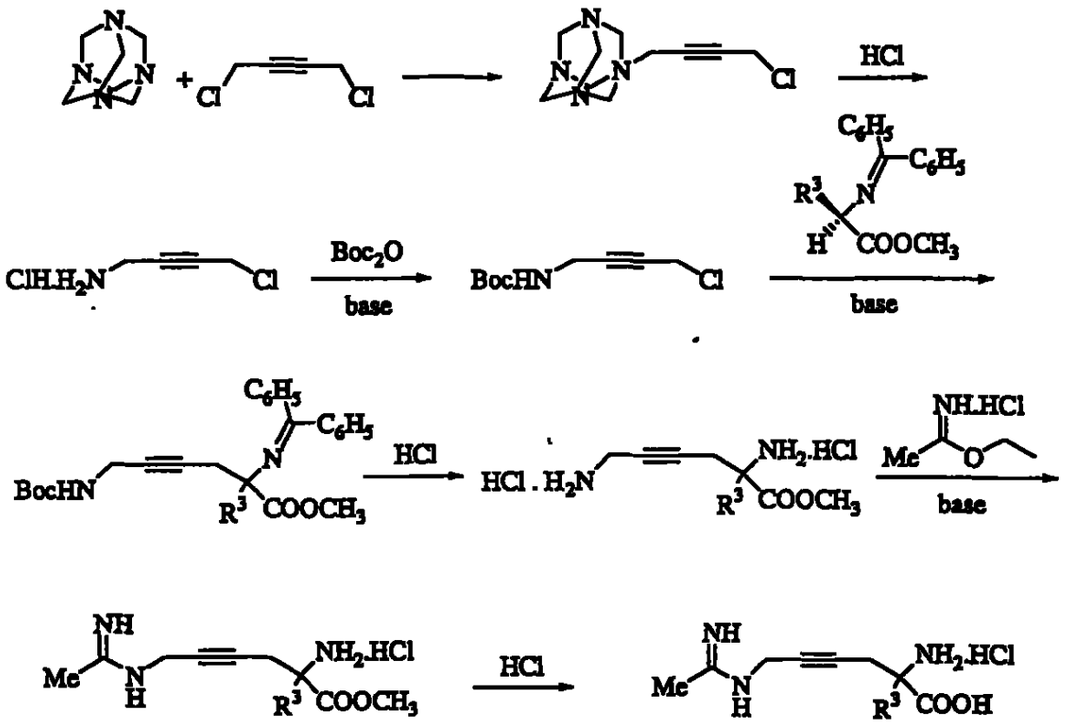


Scheme 3

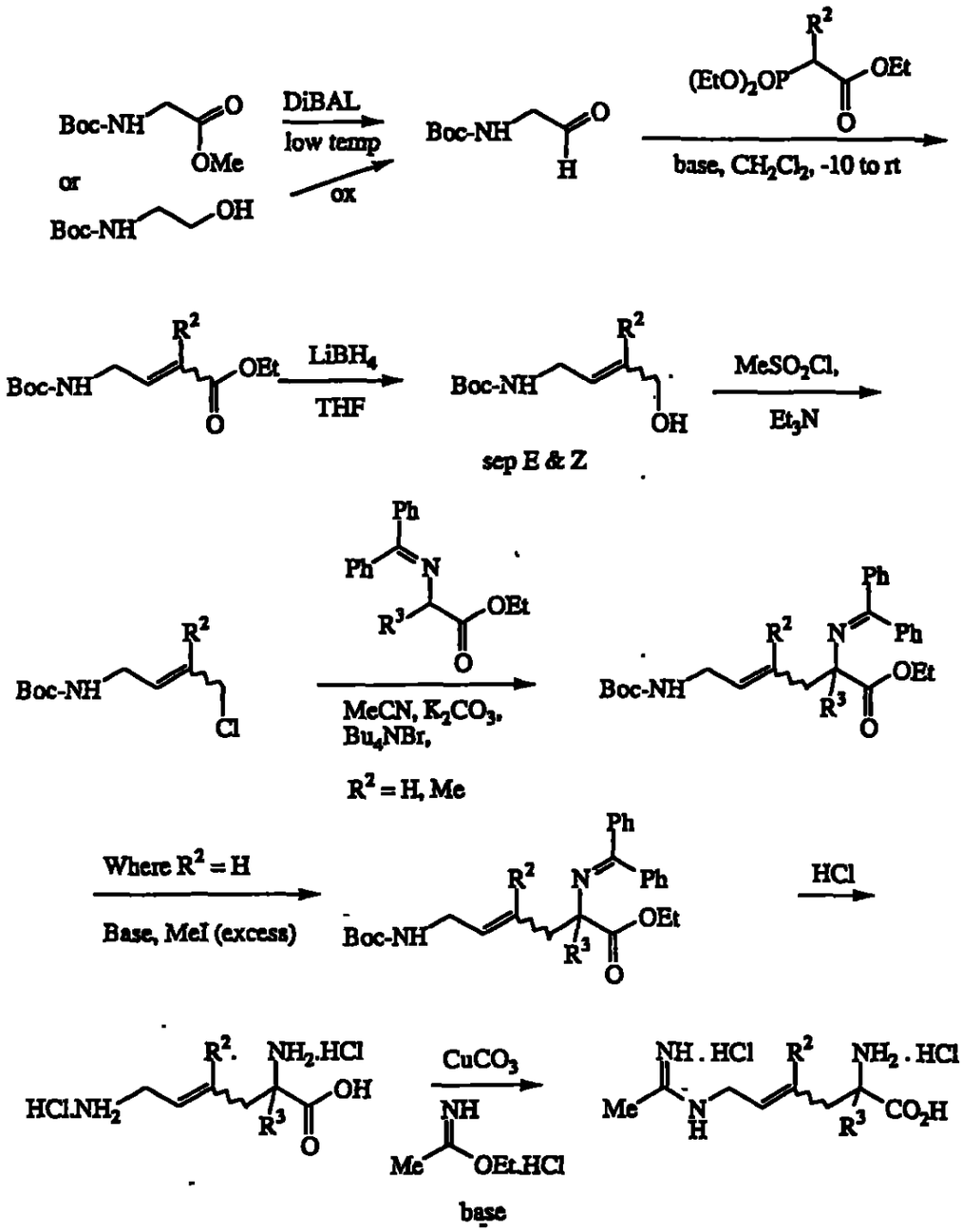

OTBDMS
ozone
OTBDMS
O
wittig
R1
EtO
OTBDMS
O
LiBH4
R1
HO
OTBDMS
mitsunobu
R1
PhthN
OTBDMS
hydrazine
R1
H2N
OTBDMS
Boc2O
R1
BocHN
OTBDMS
F-
R1
BocHN
OH
1) mesyl chloride
2) KI
R1
BocHN
I
N
Ph
R3
CO2CH3
base
R1
BocHN
N
Ph
R3
CO2CH3
H+
R1
H2N
N
Ph
R3
CO2CH3
acetimidate
R1
HN
NH
N
Ph
R3
CO2CH3
hydrolysis
R1
HN
NH
NH2
R3
CO2H

5

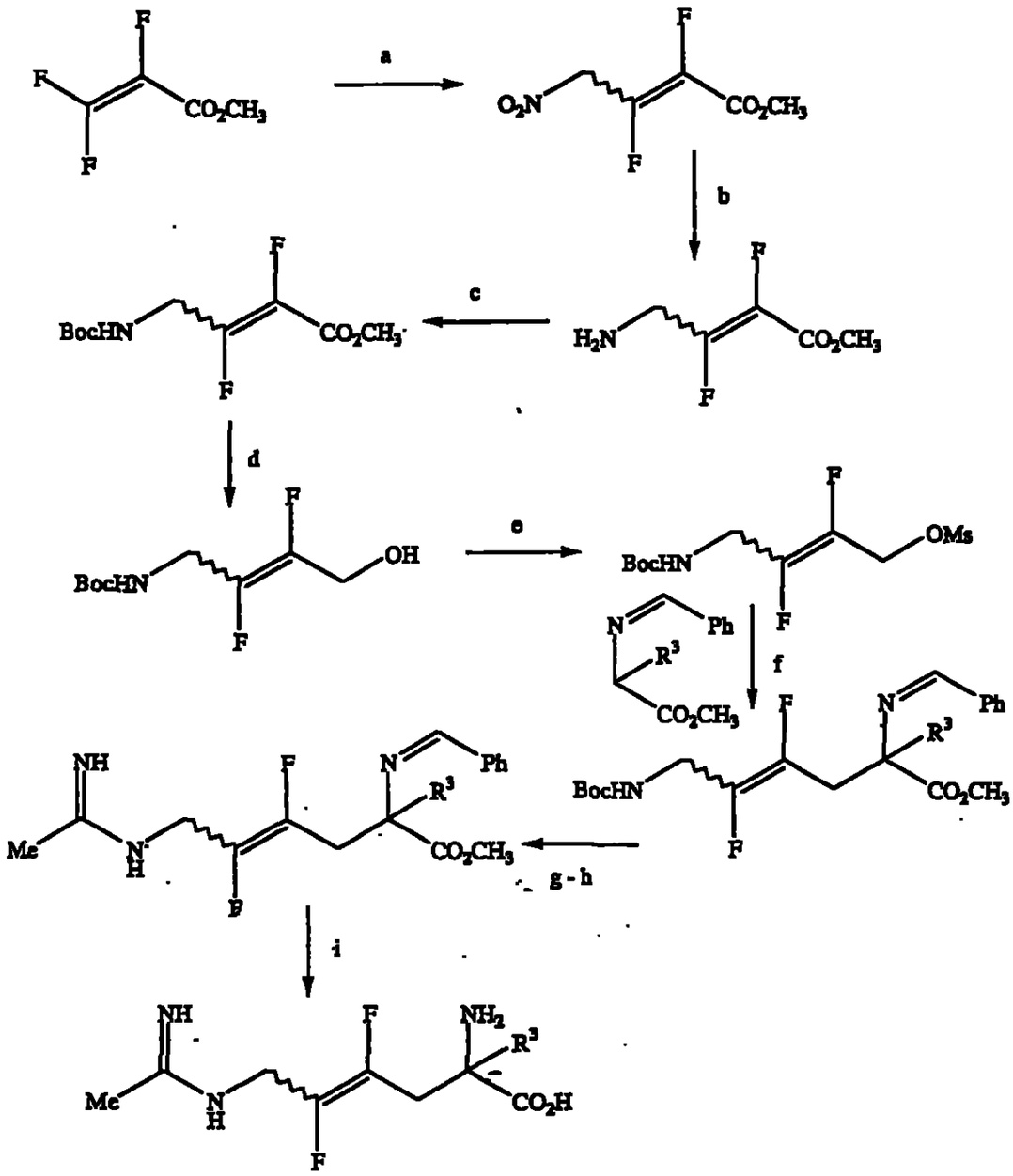
Scheme 4


HCl
Boc2O
base
ClH.H2N
BocHN
HCl . H2N
NH2.HCl
NH.HCl
Me
COOCH3
COOH
base

Scheme 5


Boc-NH
OMe
or
Boc-NH
OH
DiBAL
low temp
ox
Boc-NH
H
(EtO)2OP
OEt
O
base, CH2Cl2, -10 to rt
R2
Boc-NH
OEt
O
LiBH4
THF
Boc-NH
OH
MeSO2Cl,
Et3N
sep E & Z
Ph
Ph
N
R3
OEt
O
Boc-NH
Cl
MeCN, K2CO3,
Bu4NBr,
R2 = H, Me
Where R2 = H
Base, MeI (excess)
HCl
HCl.NH2
NH2.HCl
CuCO3
NH
Me
OEt.HCl
base
NH . HCl
NH2 . HCl
CO2H

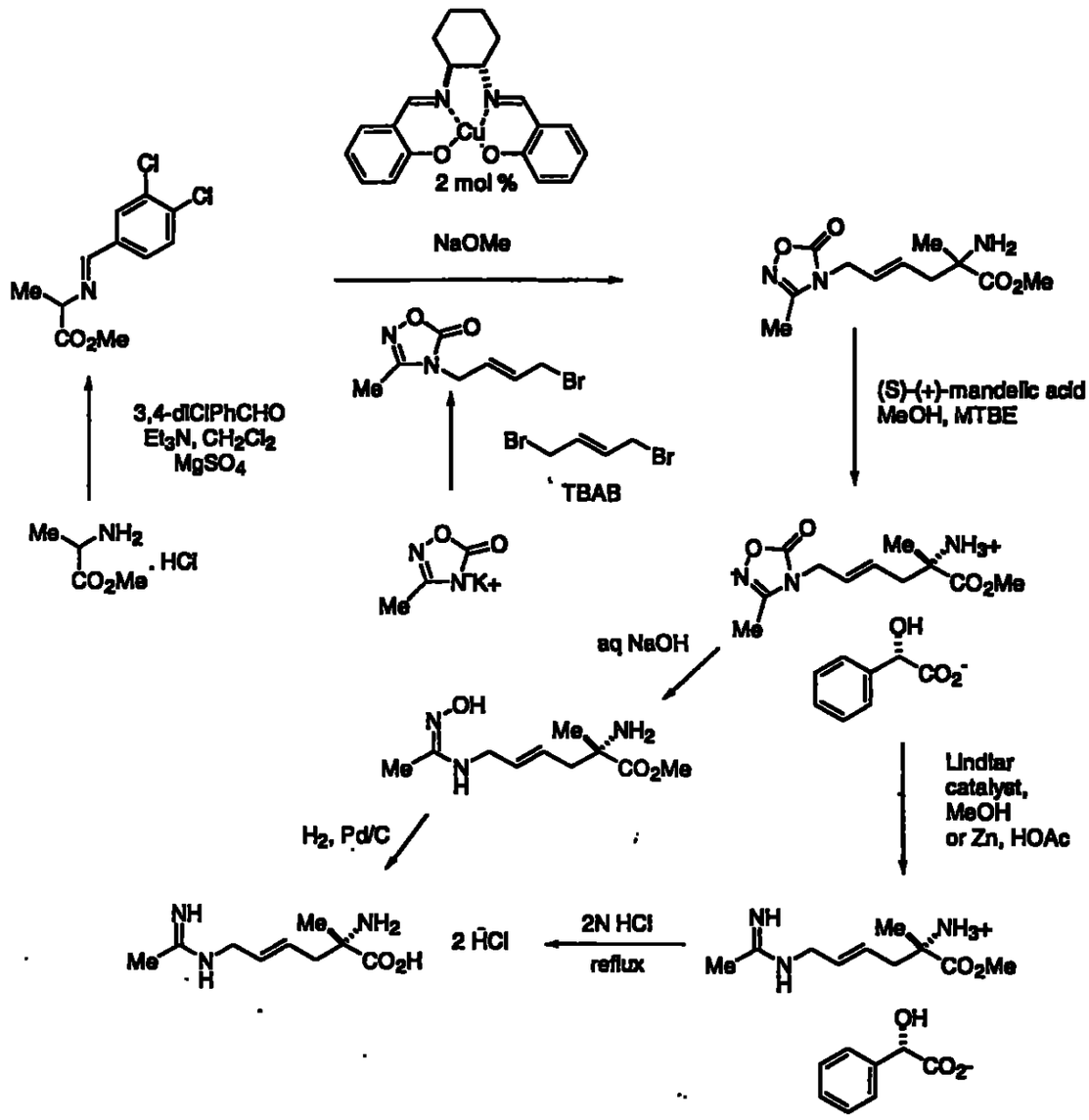
Scheme 6



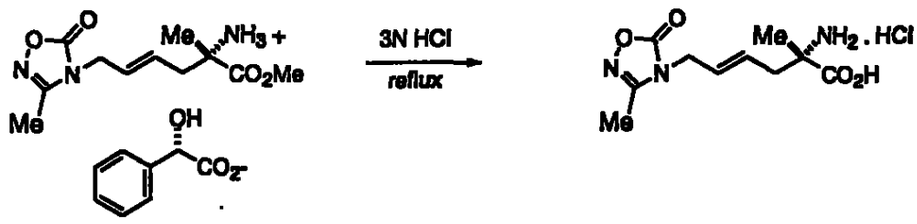
a) nitromethane / base; b) Zn / acetic acid; c) Boc_2O, base; d) DIBAL, low temperature; e) MsCl, base; f) base; g) acid; h) ethyl acetimidate, base; i) acid hydrolysis.

5

Scheme 7



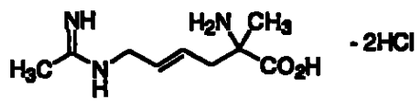
Scheme 8


Me
NH3 +
CO2Me
Me
OH
CO2-
3N HCl
reflux
Me
NH2 . HCl
CO2H
Me

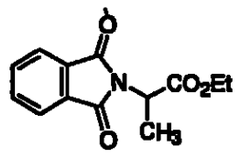
The following Examples are illustrative and not intended to limit the scope of the invention.

Example 1

(*E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride



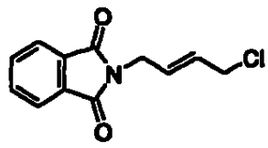
Example 1a)



DL-Alanine ethyl ester hydrochloride (5 g, 32.5 mmol) was suspended in toluene (50 mL). Triethyl amine (4.5 mL, 32.5 mmol) was added followed by phthalic anhydride (4.8 g, 32.5 mL). The reaction flask was outfitted with a Dean-Stark trap and reflux condenser and the mixture was heated at reflux overnight. Approximately 10 mL of toluene / water was collected. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with aqueous NH_4Cl and EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3X). The ethyl acetate extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo to give the title phthalyl-protected amino ester as a white crystalline solid in near quantitative yield.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 4.2 (m, 2H), 4.9 (q, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Example 1b)

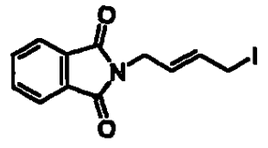


Potassium phthalimide (18.5g, 0.1 mol) was added to a 250 mL round bottomed flask containing 1,4-butene dichloride (25g, 0.2 mol). The reaction mixture was heated to 150 °C for 1.5 h. The mixture was cooled to room temperature and was partitioned between brine and Et_2O. The organic layer was dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from hot ethanol to give the title 1-chloro-4-phthalimidobutene (8.9g, 39%) as orange crystals.

HRMS calcd. For $C_{12}H_{10}ClNO_2$: *m/z* = 236.0478 [M+H]. Found: 236.0449

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4.1 (d, 2H), 4.3 (d, 2H), 5.9 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Example 1c)

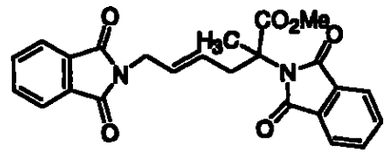


A sample of the product of Example 1b (2.3g, 9.8 mmol) was dissolved in acetone (50 mL). NaI (3.2g, 21 mmol) was added and the mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, Et_2O was added and the mixture was washed sequentially with sodium thiosulfate and brine. The organic layer was dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo to give the title iodide (2.8g, 87.5%) as a light yellow solid that was used without further purification.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3.8 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.7 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Mass (M+1)=328

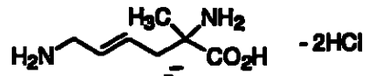
Example 1d)



A solution of KHMDS (2.6 g, 13.3 mmol) in THF (50 mL) was cooled to -78 °C. A solution of the product of **Example 1a** (2.2 g, 8.87 mmol) in THF (15 mL) was added and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU, 1.0 mL, 8.87 mL) was added immediately thereafter. After the solution was stirred at -78 °C for 40 minutes, a solution of the product of **Example 1c** (2.9 g, 8 87 mmol) in THF (15 mL) was added. The flask was removed from the cold bath and was stirred at room temperature for 3h. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ and EtOAc. The organic extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo to give the desired bis-pthalyl protected amino ester as a yellow solid. This residue was chromatographed on silica gel (1:1 hexanes: EtOAc) and gave 1.4 g (35 %) of the title material as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.2 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 2.8 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 4.2 (m, 4H), 5.6 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H) Mass (M+H)=447

Example 1e)



The product of **Example 1d** (0.78 g, 1.76 mmol) was dissolved in a mixture of formic acid (10mL, 95%) and HCl (20 mL, concentrated HCl) and was refluxed for 3 days. The reaction mixture was cooled to 0 °C and filtered to remove phthalic anhydride. After concentrating in vacuo (T < 40 °C), the title unsaturated alpha

methyl lysine was obtained as a white solid (0.38g, 95 %), which was used without further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.5 (d, 2H), 5.7 (m, 2H)
Mass(M+H)=317

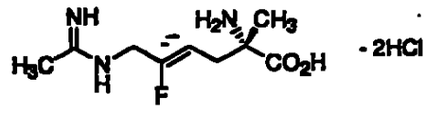
Example 1)

The product of **Example 1e** (0.2 g, 0.86 mmol) was dissolved in H_2O (8 mL) and was brought to pH 9 with 2.5 N NaOH. Ethyl acetimidate - HCl (0.42 g, 3.4 mmol) was added in four portions over 1 h. After 1h, the mixture was acidified to pH 4 with 10% HCl and was concentrated in vacuo. The residue was then passed through a water-washed DOWEX 50WX4-200 column (H form, 0.5 N NH_4OH eluent). The residue was concentrated in vacuo, acidified to pH 4 with 10 % HCl, and concentrated to give the title product (17 mg, 6 %) as an oil.

HRMS calcd. For $C_9H_{17}N_3O_2$: m/z = 200.1399 [M+H]. Found: 200.1417
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

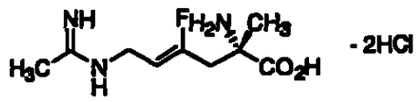
Example 2

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride



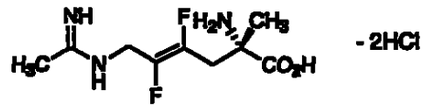
Example 3

(S, *E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride



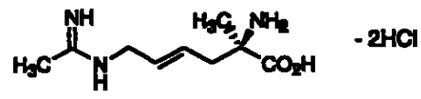
Example 4

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride

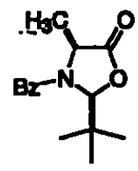


Example 5

(*R*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride

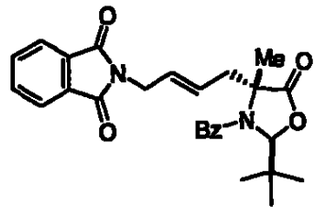


Example 5a)



(2*S*, 4*S*)- 3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one was prepared according to Seebach's procedure. Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985, 68, 1243.

Example 5b)

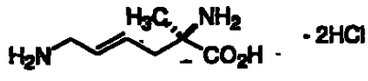


A solution of KHMDS (0.65g, 3.24 mmol), DMPU (0.33 mL, 2.7 mmol) and THF (40 mL) was cooled to -78 °C. A solution of (2*S*, 4*S*)- 3-benzoyl-2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one 5a (0.70g, 2.7 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise. After 45 min, a solution of the product of Example 1c (0.88g, 2.7 mmol) in THF (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were combined and washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The resulting yellow oil was chromatographed on silica gel (9:1 then 4:1 hexanes / ethyl acetate) to give the title protected unsaturated alpha methyl D-lysine (0.26g, 20 %) as a colorless oil.

HRMS calcd. For $C_{27}H_{28}N_2O_5$: *m/z* = 461.2076[M+H]. Found: 461.2033

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Example 5c)



The product of Example 5b (0.255 mg, 0.55 mmol) was dissolved in 6N HCl (6 mL) and formic acid (6 mL) and was heated to reflux for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was suspended in water and washed with CH_2Cl_2. The aqueous layer was concentrated and passed through a water-washed DOWEX 50WX4-200 column (H form, 0.5 N NH_4OH eluent). The residue was concentrated in vacuo, acidified to

pH 4 with 10 % HCl, and concentrated to give the title unsaturated D-lysine (71 mg, 55 %) as an oil which was used without further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 5.7 (m, 2H)

Example 5)

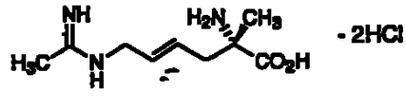
The product of Example 5c (13 mg, 0.056 mmol) was dissolved in H_2O (5 mL) and was brought to pH 9 with 2.5 N NaOH. Ethyl acetimidate - HCl (27 mg, 0.2 mmol) was added in four portions over 2 h. After 2h, the mixture was acidified to pH 4 with 10% HCl and was concentrated in vacuo. The residue was passed through a water-washed DOWEX 50WX4-200 column (H form, 0.5 N NH_4OH eluent). The residue was concentrated in vacuo, acidified to pH 4 with 10 % HCl, and concentrated to give the title product (45 mg) as an oil.

HRMS calcd. For $C_9H_{17}N_3O_2$: *m/z* = 200.1399 [M+H]. Found: 200.1386

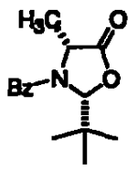
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

Example 6

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride

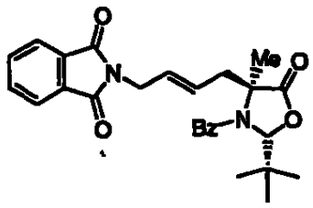


Example 6a)



(2*R*, 4*R*)-3-Benzoyl-2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one was prepared according to Seebach's procedure. Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985, 68, 1243.

Example 6b)

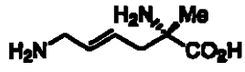


A solution of the (2*R*, 4*R*)-3-benzoyl-2-(tert-butyl)-4-methyl-1,3-oxazolidin-5-one product of **Example 6a** (2.0g, 7.6 mmol) in THF (50 mL) was cooled to -78 °C. A -78 °C solution of KHMDS (0.65g, 3.24 mmol) in THF (25 mL) was added dropwise. After 30 min, a solution of the product of **Example 1c** (2.8 g, 8.6 mmol) in THF (25 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layers were combined and washed with brine, dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The resulting orange oil was chromatographed on silica gel (9:1 then 4:1 hexanes / ethyl acetate) to give the protected title unsaturated alpha-methyl L-lysine (0.5g, 15 %) as a white solid.

HRMS calcd. For $C_{27}H_{28}N_2O_5$: *m/z* = 461.2076[M+H]. Found: 461.2043

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0.9 (s, 9H), 1.5 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 5.5 (m, 2H), 5.6 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)

Example 6c)



- 2 HCl

The product of Example 6b (0.5 g, 1 mmol) was dissolved in 12N HCl (10 mL) and formic acid (5 mL) and this mixture was heated to reflux for 12 h. The reaction mixture was cooled in the freezer for 3h and the solids were removed by filtration. The residue was washed with CH_2Cl_2 and EtOAc. The aqueous layer was concentrated in vacuo and gave the title unsaturated alpha methyl L-lysine (0.26 g, 99 %) as an oil which was used without further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O,δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.4 (d, 2H), 5.7 (m, 2H)

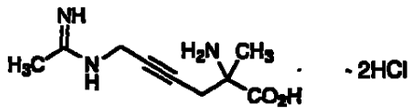
Example 6)

The product of Example 6c (0.13 g, 0.56 mmol) was dissolved in H_2O (1 mL) and was brought to pH 9 with 2.5 N NaOH. Ethyl acetimidate - HCl (0.28 g, 2.2 mmol) was added in four portions over 1 h. After 1h, the mixture was acidified to pH 4 with 10% HCl and was concentrated in vacuo. The residue was and passed through a water-washed DOWEX 50WX4-200 column (0.5 N NH_4OH eluent). The residue was concentrated in vacuo, acidified to pH 4 with 10 % HCl, and concentrated to give the title product as an oil (40 mg).

HRMS calcd. For $C_9H_{17}N_3O_2$: *m/z* = 222.1218 [M+Na]. Found: 222.1213
^{1}H NMR (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 3.8 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

Example 7

2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid, dihydrochloride

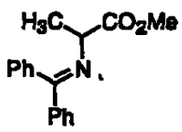


Example 7a)



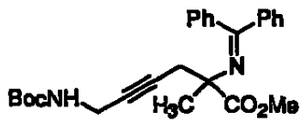
The N-boc-1-amino-4-chlorobut-2-yne was prepared following the procedure described in Tetrahedron Lett. 21, 4263 (1980).

Example 7b)



Methyl N-(diphenylmethylene)-L-alaninate was prepared by following the procedure described in J. Org. Chem., 47, 2663 (1982).

Example 7c)



Dry THF (1000mL) was placed in a flask purged with argon and 60% NaH dispersed in mineral oil (9.04 g, 0.227 mol) was added. To this mixture was added the product of Example 7b (30.7 g, 0.114 mol). The reaction mixture was then stirred at 10 °C - 15°C for 30 min. Potassium iodide (4 g) and iodine (2 g) were added and immediately followed by the addition of the product of Example 7a (23 g, 0.113 mol in 200 mL THF) in 30 min. The reaction mixture was then stirred at 55 °C until the starting material disappeared (~ 2 h). The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was evaporated. Ethyl acetate (500 mL)

was added and the mixture was carefully washed with 2 X 200 mL deionized water. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and evaporated to give 44 g of crude product. Purification by chromatography using 20% ethyl acetate in hexane afforded the title protected unsaturated alpha-methyl lysine (28 g, 57%).

Anal.Calcd for $C_{26}H_{30}N_2O_4$ and 0.5 ethylacetate: C,70.42; H, 7.14; N, 5.91. Found: C, 70.95; H, 7.73; N, 6.09

IR (Neat, λ max, cm^{-1}): 2981, 1714, 1631

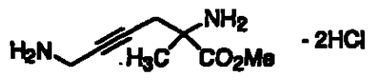
^1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 1.28 (s, 9H), 1.4 (s, 3H), 2.65-2.76(m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.7 (bs, 2H), 4.6 (bs, 1H), 6.95-7.4 (m, 10H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 24.29, 28.33, 28.39, 33.24, 51.60, 53.55, 127.79, 127.97, 128.26, 128.36, 128.43, 128.54, 128.66, 130.05, 130.22, 132.39

Mass (M+1) = 435

DSC purity: 261.95 °C

Example 7d)



The product of Example 7c (16 g, 0.0368 mol) was dissolved in 1N HCl (300 mL) and stirred at 25 °C for 2 h. The reaction mixture was washed with ether (2 x 150mL) and the aqueous layer separated and decolorized with charcoal. Concentration afforded ~9 g (100% yield) of the deprotected unsaturated alpha-methyl lysine ester 7d as white foamy solid.

Anal.Calcd for $C_8H_{14}N_2O_2$ containing 2.26 HCl and 1.19 H_2O: C,35.06; H, 6.86; N, 10.22; Cl, 29.24. Found: C, 35.31; H, 7.38; N, 10.70; Cl, 29.77

^1H NMR (D_2O, δ ppm): 1.56 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 3.75(s, 2H), 3.79 (s, 3H)

^{13}C NMR (D_2O, δ ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92

Mass (M+1) = 171

DSC purity: 114.22 °C

UV = 206 nm,abs 0.013

$[a]_{25}$ in methanol = 0 at 365 nm

Example 7e)



The product of **Example 7d** (2.43 g, 0.01 mol) was dissolved in deionized water (25 mL). A solution of NaOH (400 mg, 0.01 mol) in deionized water (25 mL) was added at 25°C to bring the pH to ~7.95 and stirring was continued another 10 min. Ethylacetimidate hydrochloride (988 mg, 0.008 mol) was added to the reaction mixture with simultaneous adjustment of the pH to ~ 8.5 by adding 1N NaOH. The reaction mixture was stirred at pH 8 to 8.5 for 3 h following acetimidate addition. 1N HCl was added to the reaction mixture (4.1 pH). The solvent was evaporated at 50 °C to afford a yellow crude hygroscopic residue (4 g, >100% yield). Purification was carried out on the Gilson chromatography system using 0.1% $AcOH/CH_3CN/H_2O$.

Anal.Calcd for $C_{10}H_{17}N_3O_2$ containing 2.25 HCl and 1.7 H_2O: C, 37.08; H, 7.05; N, 12.97; Cl, 24.63. Found: C, 37.01; H, 6.79; N, 12.76; Cl, 24.87

IR (Neat, λ max, cm^{-1}): 2953, 2569, 1747, 1681, 1631

^1H NMR (D_2O, δ ppm): 1.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.74-2.96 (2 dt, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (t, 2H)

^{13}C NMR (D_2O, δ ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92

Mass (M+1) = 212

Example 7)

The product of **Example 7e** (100 mg, 0.0005 mol) was dissolved in 8N HCl (20 mL) and stirred for 10 h at reflux. The reaction mixture was cooled to room

temperature and the aq. HCl was evaporated on rotavap. The residue was dissolved in deionized water (10mL) and water and reconcentrated under vacuum to afford the title product as a yellow glassy solid in almost quantitative yield (88 mg).

Anal.Calcd for $C_9H_{15}N_3O_2$ containing 2.4 HCl and 1.8 H_2O: C, 34.08; H, 6.67; N, 13.25; Cl, 26.83. Found: C, 34.32; H, 6.75; N, 13.63; Cl, 26.47

IR (Neat, λ max, cm^{-1}): 1738, 1677, 1628, 1587

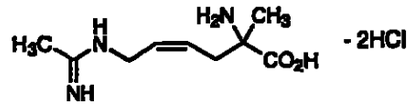
^1H NMR (D_2O, δ ppm): 1.6 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.0 (2 dt, 2H), 4.1 (s, 2H)

^{13}C NMR (D_2O, δ ppm): 21.22, 24.10, 29.88, 34.58, 80.04, 80.99, 128.39, 168.07, 176.13

Mass (M+1) = 198

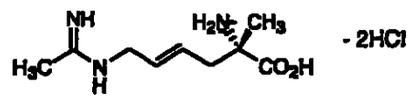
Example 8

(Z)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride

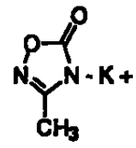


Example 9

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride

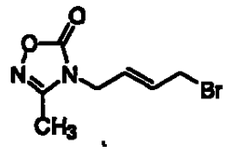


Example 9a)



The potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one was prepared as previously described by Moussebois, C., Eloy, F. Helv. Chim. Acta, 47(3), 838-48, (1964).

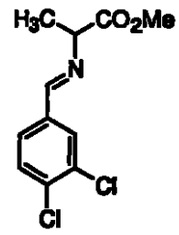
Example 9b)



A 1L flask was charged with trans-1,4-dibromo-2-butene (50 g, 0.23 mol) and acetone (500 mL). The heterocycle product of Example 9a (16 g, 0.12 mol) was added, followed by tetra-n-butyl ammonium bromide (3.9 g, 0.012 mol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 18 h, diluted with brine and extracted with EtOAc. The organic extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo to give a yellow semi-solid residue. Methylene chloride was added and solid product was removed by filtration. The filtrate was concentrated and the residue was treated with hot hexanes to dissolve the unreacted dibromobutene. The hexanes layer was decanted and the resulting oil was chromatographed on silica, eluting with 7:3 hexanes/EtOAc. The title product (14.2 g, 50 %) was isolated in the form of a yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) 2.2 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.7 (dt, 1H), 5.9 (dt, 1H)

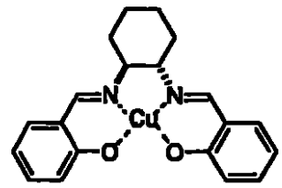
Example 9c)



To a slurry of D,L-alanine methyl ester hydrochloride (16.83 g, 120.5 mmol) in CH_2Cl_2 (400 mL) was added triethylamine (16.2 mL, 116.4 mmol) followed by 3,4-dichlorobenzaldehyde (19.07 g, 109 mmol) and $MgSO_4$ (20 g). The slurry was stirred at room temperature for 18 hours and filtered. The filtrate was washed with water (250 mL) and brine (250 mL), dried ($MgSO_4$) and evaporated to give 27.65 g (97 %) of the desired imine as an oil.

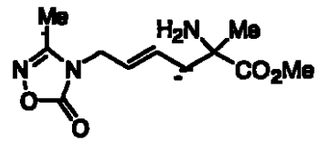
^{1}H NMR (300 MHz, C_6D_6, δ ppm): 1.40 (d, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (q, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (s, 1H)

Example 9d)



The (1*S*, 2*S*)-(+) Cu(II)C_6Salen chiral phase transfer catalyst was prepared following the procedure described in Inorganic Chemistry 1996, 35, 387.

Example 9e)



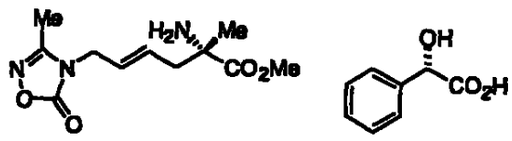
In a N_2-flushed, oven dried glassware, sodium methoxide (7.3g, 134 mmol) was suspended in dry toluene (300 mL). The chiral phase transfer catalyst product of Example 9d (800 mg, 1.9 mmol, 5% based on imine) was added followed by a solution off the product of Example 9c (10g, 38.5 mmol) in dry toluene (50 mL). A

solution of the product of Example 9b (10g, 42.9 mmol) in 50 mL of toluene was added and the reaction was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then filtered through a pad of Celite to remove NaBr and the catalyst. The toluene layer was treated with 200 mL of 6N HCl for 40 minutes. The layers were separated, the toluene layer was washed with 200 mL of 6N HCl and the combined aqueous layers were concentrated in vacuo. The residue was diluted with 100 mL of water and brought to pH 7 with saturated aqueous K_2CO_3. The solids were filtered off over a pad of Celite and the filtrate was brought to pH 9. This was extracted with EtOAc (6X), dried with Na_2SO_4, filtered and concentrated in vacuo to give the title free base as a light green oil (5.77 g, 59%). Chromatography on a chiral column (ChiralPak AD, 70:30 hexanes : iPrOH, 30 min run) gave a product having a ratio of 47:1 (*S*:*R*). (*S* t_r= 12.2 min, *R* t_r=16.5 min).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H)

Example 9f)

(2*S*)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid salt of Methyl (2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoate



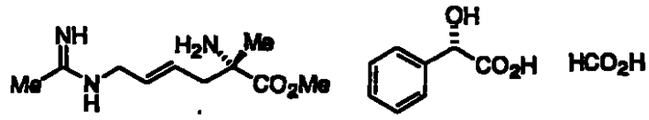
To a solution of the product of Example 9e (2.51g, 9.84 mmol) in MeOH (40 mL) was added (*S*)-(+)-mandelic acid (1.5g, 9.84 mmol). The sample was concentrated in vacuo and was then recrystallized from MTBE-MeOH (4:1) to give the title product as a white powder (2.65g, 66%). Chromatography on a chiral column (ChiralPak AD, 70:30 hexanes: iPrOH, 30 min run) showed a ratio in the title product of 99:1 (*S*:*R*). (*S* t_r= 12.2 min, *R* t_r=16.5 min).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, 2H)

HRMS calcd. For $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1525

Example 9g)

(2*S*)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid, formic acid salt of Methyl (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoate



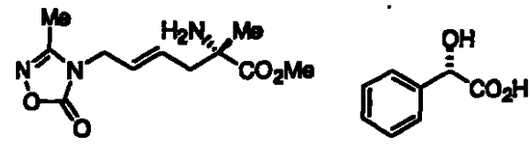
A 500 mL flask was charged with Lindlar catalyst (217 mg, 5 weight %, 5% Pd on $CaCO_3$, poisoned with Pb), MeOH (80 mL), and formic acid (2 mL, 5 equiv.). A slurry of the product of Example 9f (4.34g, 10.7 mmol) in MeOH (20 mL) was added and the reaction mixture was heated at 60 °C. After 4h, an additional 30 mg of Lindlar catalyst and formic acid (200 μL) were added. The reaction mixture was slurried with Celite, filtered and concentrated in vacuo to give the title material existing as a yellow oil which was used without further purification (97%).

Elemental analyses Calcd for $C_{19}H_{29}N_3O_7$ with 1.3 H_2O: C, 52.48; H, 7.32; N, 9.66. Found: C, 52.71; H, 7.01; N, 9.29

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (d, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.6 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 8.2 (s, 2H)

HRMS calcd. For $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1544

Example 9h)

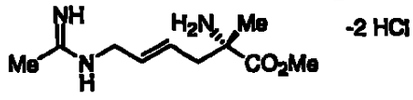


A dry, N_2-flushed flask was charged with NaOMe (71.7g, mmol, 1.3 mol) and dry toluene (2L). Catalyst product of Example 9d (5.88g, 15 mmol) was added, followed by a solution of product of Example 9c (100g, 0.38 mol) in 200 mL of toluene. A solution of the bromide product of Example 9b (100g, 0.43 mol) in 200 mL of toluene was added dropwise. The reaction was quenched by diluting it with toluene and glacial HOAc while the temperature was maintained at 25 °C. After stirring for 15 min at room temperature, the reaction mixture was filtered and the cake was washed with toluene. The filtrate was diluted with H_2O and was stirred for 1 h. The layers were separated and the toluene layer was washed with H_2O. The aqueous layers were combined and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in 120 mL of MeOH and (*S*)-(+)-mandelic acid was added. Hot methyl tert-butyl ether (450 mL) was added, the solution was cooled to room temperature and stored in the freezer overnight. The title product precipitate was collected and washed with cold methyl tert-butyl ether (43.94g, 28%). Chromatography on a chiral column (ChiralPak AD, 70:30 hexanes: iPrOH, 30 min run) showed the title product to exist in a ratio of 99:1 (*S*:*R*). (*S* t_r= 12.2 min, *R* t_r=16.5 min).

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.6 (d, 2H)

HRMS calcd. For $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1525

Example 9l)



A sample of the product of Example 9h (36.8 g, 90 mmol) was dissolved in water (370 mL), brought to pH 9 with saturated aqueous K_2CO_3 and extracted with CH_2Cl_2. The organic extract was concentrated in vacuo to give the free base. This residue was dissolved in a mixture of 1-butanol (184 mL), glacial acetic acid (148

mL) and water (184 mL). Zinc dust (37g, 0.57 mol) was added as the reaction mixture was stirred vigorously and heated to 50 °C overnight. The solution was filtered through Celite and the filter cake was washed with MeOH. The filtrate was concentrated, dissolved in water (250 mL) and MeOH (55 mL), and the pH brought to 8 with saturated aqueous $NaHCO_3$. The solution was filtered and the filtrate brought to pH 2 with 6N HCl before it was concentrated in vacuo to give the title material.

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (d, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.6 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 8.2 (s, 2H)

HRMS calcd. For $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1544

Example 9)

A sample of the product from Example 9g (8g, 20.4 mmol) was dissolved in 6N HCl (100 mL) and was refluxed for 3h. The solution was concentrated *in vacuo* to give the amino acid, which was purified on a Dowex 50WX4-200 H form ion exchange resin. The resin (120g) was washed with 25% HCl followed by H_2O to bring to pH 6. The compound was applied in water. The resin was washed successively with 0, 1.7, 3.3, 5, 6.6 and 8.3% HCl. The product started to elute at 5% HCl. The fractions were pooled, and concentrated *in vacuo* to give the title product as the di-HCl salt (4.3 g, 84%).

Elemental analyses Calcd for $C_9H_{17}N_3O_2$ with 2.1 HCl and 0.1 H_2O: C, 38.94; H, 7.01; N, 15.14, Cl, 26.82. Found: C, 38.68; H, 7.17; N, 14.74, Cl, 27.28

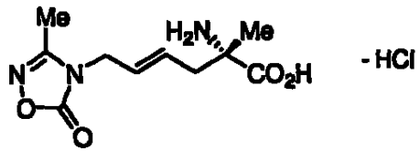
^{1}H NMR (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1.5 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 5.6 (m, 2H)

HRMS calcd. For $C_9H_{17}N_3O_2$: m/z = 200.1394 [M+H]. Found: 200.1371

$[\alpha]_{25}$ in H_2O: +17.3 at 365

Example 10

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoic acid hydrochloride



A sample of the product from **Example 9e** (0.5g, 1.23 mmol) was dissolved in 3N HCl (50 mL) and was refluxed for 4h. The solution was concentrated *in vacuo* to give the amino acid, which was purified on a Dowex 50WX4-200 H form ion exchange resin. The resin (10g) was washed with 100 mL of 25% HCl followed by 300 mL of H_2O to bring to pH 6. The compound was applied in water, followed by 50 mL of water. The resin was washed successively with 1.7, 3.3, 5, 6.6 and 8.3% HCl. The product started to elute at 5% HCl. The fractions were pooled, and concentrated *in vacuo* to give the title product as the di-HCl salt (264 mg, 88%).

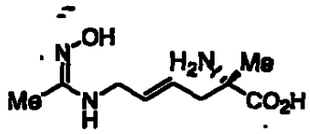
Elemental analyses Calcd for $C_{10}H_{15}N_3O_4$ with 1.1 HCl and 0.5 H_2O: C, 41.37; H, 5.94; N, 14.47, Cl, 13.43. Found: C, 41.41; H, 6.14; N, 14.88, Cl, 13.14

^{1}H NMR (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (ddd, 2H), 4.1 (d, 2H), 5.5-5.6 (m, 2H)

HRMS calcd. For $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214.1550 [M+H]. Found: 214.1544

Example 11

(2*S*, 5*E*)-2-amnio-6{[(1*Z*-N-hydroxyl)ethanimidoyl]amino}-2-methyl hex-4-enoic acid



A sample of the product from Example 9e (1.0g, 2.46 mmol) was converted to the free-base by applying it to a Dowex 50WX4-200 H form and eluting with 5% HCl. The eluent was concentrated in vacuo to give a residue that was dissolved in 2.5 N NaOH (4 mL, 9.84 mmol, 4 equiv) and 4 mL of H_2O. After 4h, the solution was concentrated and the title product precipitated from cold H_2O (0.215g).

Elemental analyses Calcd for $C_9H_{17}N_3O_3$ with 5 NaCl: C, 21.30; H, 3.38; N, 8.28, Cl, 33.93 Found: C, 20.30; H, 3.26; N, 7.70, Cl, 33.46

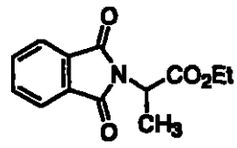
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O, δ ppm): 1.3 (s, 3H), 1.8 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.7 (d, 2H), 5.4 (m, 1H), 5.6 (m, 1H)

HRMS calcd. For $C_9H_{17}N_3O_3$: m/z = 216.1343 [M+H]. Found: 216.1354

Novel Intermediates

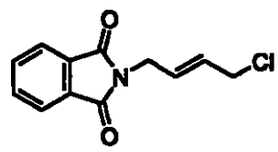
Novel intermediates useful in making compounds of the present invention include:

methyl 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanoate



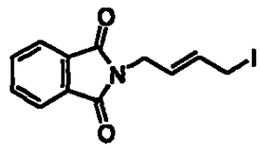
;

2-[(2*E*)-4-chlorobut-2-enyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione



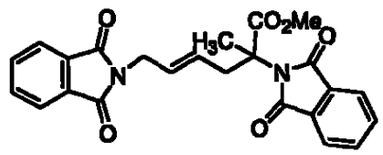
;

2-[(2*E*)-4-iodobut-2-enyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione



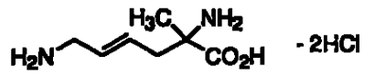
;

ethyl (4*E*)-2,6-bis(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-methylhex-4-enoate



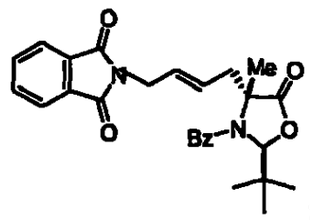
;

(4*E*)-2,6-diamino-2-methylhex-4-enoic acid, dihydrochloride



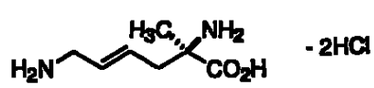
;

2-{(3*E*)-5-[(2*S*,4*R*)-3-benzoyl-2-tert-butyl-4-methyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]pent-3-enyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione



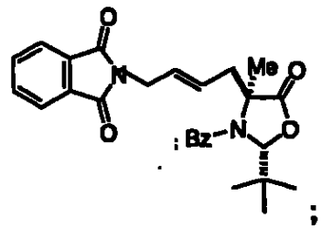
;

(2*R*,4*E*)-2,7-diamino-2-methylhept-4-enoic acid, dihydrochloride

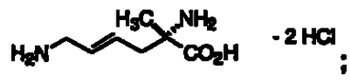


;

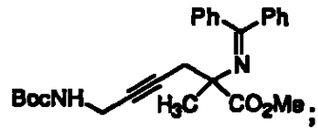
2-{(3*E*)-5-[(2*R*, 4*S*)-3-benzoyl-2-tert-butyl-4-methyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]pent-3-enyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione



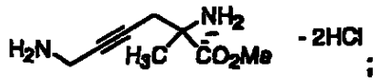
(2*S*, 4*E*)-2,7-diamino-2-methylhept-4-enoic acid, dihydrochloride



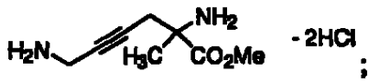
methyl 2-amino-6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-methylhex-4-ynoate compound with (1-phenylvinyl)benzene (1:1)



methyl 2,6-diamino-2-methylhex-4-ynoate, dihydrochloride

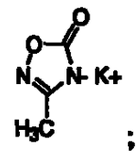


methyl 2-amino-6-(ethanimidoylamino)-2-methylhex-4-ynoate



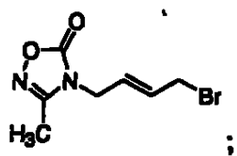
;

Potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one



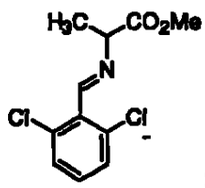
;

4-[(2*E*)-4-bromobut-2-enyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one



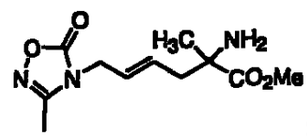
;

methyl N-(2,6-dichlorobenzylidene)alaninate



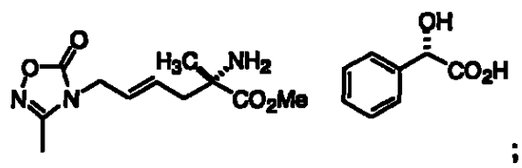
;

methyl (4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hex-4-enoate



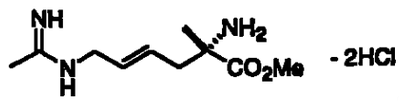
;

(2*S*)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid salt of methyl (2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hex-4-enoate



; and

methyl (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoate, dihydrochloride



Biological Data

Some or all of the following assays are used to demonstrate the nitric oxide synthase inhibitory activity of the invention's compounds as well as demonstrate the useful pharmacological properties.

Citrulline Assay for Nitric Oxide Synthase

Nitric oxide synthase (NOS) activity can be measured by monitoring the conversion of L-[2,3-^{3}H]-arginine to L-[2,3-^{3}H]-citrulline (Bredt and Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685, 1990 and Moore et al, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996). Human inducible NOS (hiNOS), human endothelial constitutive

NOS (hecNOS) and human neuronal constitutive NOS (hncNOS) are each cloned from RNA extracted from human tissue. The cDNA for human inducible NOS (hiNOS) is isolated from a λ cDNA library made from RNA extracted from a colon sample from a patient with ulcerative colitis. The cDNA for human endothelial constitutive NOS (hecNOS) is isolated from a λ cDNA library made from RNA extracted from human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and the cDNA for human neuronal constitutive NOS (hncNOS) is isolated from a λ cDNA library made from RNA extracted from human cerebellum obtained from a cadaver. The recombinant enzymes are expressed in Sf9 insect cells using a baculovirus vector (Rodi et al, in The Biology of Nitric Oxide, Pt. 4: Enzymology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Eds.; Portland Press Ltd.: London, 1995; pp 447-450). Enzyme activity is isolated from soluble cell extracts and partially purified by DEAE-Sepharose chromatography. To measure NOS activity, 10 μL of enzyme is added to 40 μL of 50 mM Tris (pH 7.6) in the presence or absence of test compounds and the reaction initiated by the addition of 50 μL of a reaction mixture containing 50mM Tris (pH 7.6), 2.0 mg/mL bovine serum albumin, 2.0 mM DTT, 4.0 mM $CaCl_2$, 20 μM FAD, 100 μM tetrahydrobiopterin, 0.4 mM NADPH and 60 μM L-arginine containing 0.9 μCi of L-[2,3-^{3}H]-arginine. The final concentration of L-arginine in the assay is 30 μM. For hecNOS or hncNOS, calmodulin is included at a final concentration of 40-100 nM. Following incubation at 37°C for 15 minutes, the reaction is terminated by addition of 400 μL of a suspension (1 part resin, 3 parts buffer) of Dowex 50W X-8 cation exchange resin (sodium form) in a stop buffer containing 10 mM EGTA, 100 mM HEPES, pH 5.5 and 1 mM L-citrulline. After mixing the resin is allowed to settle and L-[2,3-^{3}H]-Citrulline formation is determined by counting aliquots of the supernatant with a liquid scintillation counter. IC_{50} values can be determined by testing each compound at several concentrations. Results are reported in Table I as the IC_{50} values of compounds for hiNOS, hecNOS and hncNOS.

TABLE I

	Example	IC_{50} [μM]			
	Number	hiNOS	hecNOS	hncNOS	
	Example 1	2.9	29	9.9	
	Example 6	1.4	18	5.8	
	Example 5	10	74	31	
	Example 7	16	86	45	

In Vivo Assay

Rats can be treated with an intraperitoneal injection of 1-12.5 mg/kg of endotoxin (LPS) to induce systemic expression of inducible nitric oxide synthase, resulting in markedly elevated plasma nitrite/nitrate levels. Compounds are administered orally 0.5-1 hours prior to LPS administration and plasma nitrite/nitrate levels are determined 5 hours following LPS administration. The results can be used to show that the administration of the nitric oxide synthase inhibitors decreases the rise in plasma nitrite/nitrate levels, a reliable indicator of the production of nitric oxide induced by endotoxin. ED_{50} values (mg/kg) for inhibition of the LPS-induced increase in plasma nitrite/nitrate levels are shown in Table II.

TABLE II

ED_{50}'s for Examples determined in endotoxin-treated rats

All compounds administered orally unless otherwise noted.

Example No.	ED_{50} (mg/kg)
Example 1	<3
Example 6	0.2

Raw Cell Nitrite Assay

RAW 264.7 cells can be plated to confluency on a 96-well tissue culture plate grown overnight (17h) in the presence of LPS to induce NOS. A row of 3-6 wells can be left untreated and serve as controls for subtraction of nonspecific background. The media can be removed from each well and the cells washed twice with Kreb-Ringers-Hepes (25 mM, pH 7.4) with 2 mg/ml glucose. The cells are then placed on ice and incubated with 50 μL of buffer containing L-arginine (30 μM) +/- inhibitors for 1h. The assay can be initiated by warming the plate to 37° C in a water bath for 1h. Production of nitrite by intracellular iNOS will be linear with time. To terminate the cellular assay, the plate of cells can be placed on ice and the nitrite-containing buffer removed and analyzed for nitrite using a previously published fluorescent determination for nitrite (T. P. Misko et al, Analytical Biochemistry, 214, 11-16, 1993).

Human cartilage explant assay

Bone pieces are rinsed twice with Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (GibcoBRL) and once with Dulbecco's Modified Eagles Medium (GibcoBRL) and placed into a petri dish with phenol red free Minimum Essential Medium (MEM) (GibcoBRL). Cartilage was cut into small explants of approximately 15-45 mg in weight and one or two explants per well are placed into either 96 or 48 well culture plates with 200-500 μL of culture media per well. The culture media was either a custom modification of Minimum Essential Medium(Eagle) with Earle's salts (GibcoBRL) prepared without L-Arginine, without L-Glutamine and without phenol red or a custom modification of serumless Neuman and Tytell (GibcoBRL) medium prepared without L-arginine, without insulin, without ascorbic acid, without L-glutamine and without phenol red. Both are supplemented before use with 100 μM L-Arginine (Sigma), 2 mM L-glutamine, 1X HL-1 supplement (BioWhittaker), 50 mg/ml ascorbic acid (Sigma) and 150 pg/ml recombinant human IL-1β (RD Systems) to induce nitric oxide synthase. Compounds are then added in 10 μL aliquots and the explants incubated at 37° C with 5% CO_2 for 18-24 hours.

The day old supernatant is then discarded and replaced with fresh culture media containing recombinant human IL-1β and compound and incubated for another 20-24 hours. This supernatant is analyzed for nitrite with a fluorometric assay (Misko et al, Anal. Biochem., 214, 11-16, 1993). All samples are done in quadruplicate. Unstimulated controls are cultured in media in the absence of recombinant human IL-1β. IC_{50} values (Table III) are determined from plotting the percent inhibition of nitrite production at six different concentrations of inhibitor.

TABLE III

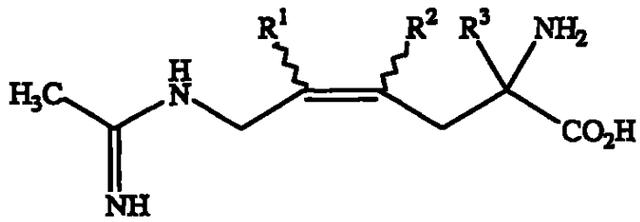
Example No.	IC_{50} [μM]
Example 1	0.5
Example 6	0.5
Example 5	1.8

Assay for Time Dependent Inhibition

Compounds are evaluated for time dependent inhibition of human NOS isoforms by preincubation of the compound with the enzyme at 37° C in the presence of the citrulline enzyme assay components, minus L-arginine, for times ranging from 0-60 minutes. Aliquots (10 μL) are removed at 0, 10 ,21 and 60 minutes and immediately added to a citrulline assay enzyme reaction mixture containing L-[2,3-^{3}H]-arginine and a final L-arginine concentration of 30 μM in a final volume of 100 μL. The reaction is allowed to proceed for 15 minutes at 37° C and terminated by addition of a suspension of Dowex 50W X-8 cation exchange resin as described above for the citrulline NOS assay. The % inhibition of NOS activity by an inhibitor is taken as the per cent inhibition in activity compared to control enzyme preincubated for the same time in the absence of inhibitor. Time-dependent inhibition can be demonstrated as an increase in inhibition with increasing preincubation time.

What is Claimed:

1. A compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

2. The compound of claim 1 wherein the compound is the Z isomer.

3. The compound of claim 2 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

4. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

5. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

6. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

7. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

8. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

9. The compound of claim 8 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

10. The compound of claim 9 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

11. The compound of claim 10 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is methyl.

12. The compound of claim 11 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

13. The compound of claim 11 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

14. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

15. The compound of claim 14 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

16. The compound of claim 15 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

17. The compound of claim 14 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is methyl.

18. The compound of claim 17 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

19. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is methyl;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

20. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is methyl; and

R^3 is methyl.

21. The compound of claim 3 wherein:

R^1 is methyl;

R^2 is methyl; and

R^3 is methyl.

22. The compound of claim 2 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and

R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

23. The compound of claim 22 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and

R^3 is methyl.

24. The compound of claim 23 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is CH_2F; and

R^3 is methyl.

25. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is CH_2F;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

26. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is CH_2F.

27. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methoxymethyl; and
R^3 is methyl.

28. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is methoxymethyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

29. The compound of claim 22 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methoxymethyl.

30. The compound of claim 1 wherein the compound is the E isomer.

31. The compound of claim 30 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

32. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

33. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

34. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

35. The compound of claim 31 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

36. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

37. The compound of claim 36 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

38. The compound of claim 37 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl.

39. The compound of claim 38 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and
R^3 is methyl.

40. The compound of claim 39 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

41. The compound of claim 39 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

42. The compound of claim 31 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

43. The compound of claim 42 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

44. The compound of claim 39 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

45. The compound of claim 42 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is methyl.

46. The compound of claim 45 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

47. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

48. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

49. The compound of claim 31 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

50. The compound of claim 30 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is methyl optionally substituted by alkoxy or one or more halo.

51. The compound of claim 50 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and
R^3 is methyl.

52. The compound of claim 51 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is CH_2F; and

R^3 is methyl.

53. The compound of claim 50 wherein:

R^1 is CH_2F;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

54. The compound of claim 50 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is CH_2F.

55. The compound of claim 50 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is methoxymethyl; and

R^3 is methyl.

56. The compound of claim 50 wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

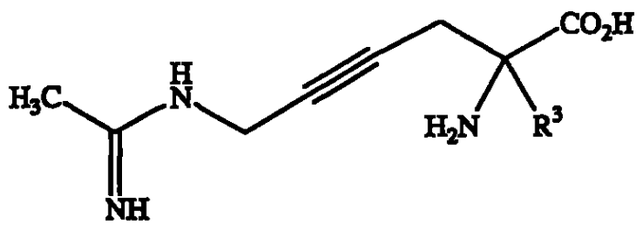
57. The compound of claim 50 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methoxymethyl.

58. A compound of Formula II



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

59. The compound of claim 58 wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more halo.

60. The compound of claim 59 wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

61. The compound of claim 59 wherein:

R^3 is methyl substituted by one or more halo.

62. The compound of claim 61 wherein:

R^3 is methyl substituted by one or more fluorine.

63. The compound of claim 61 wherein:

R^3 is CH_2F.

64. The compound recited in claim 59 wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

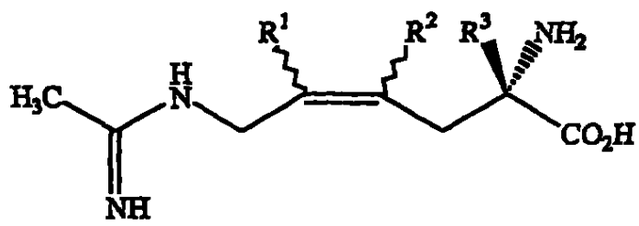
52

65. The compound of claim 64 wherein:
R^3 is methoxy methyl.

66. The compound of claim 59 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl.

67. The compound of claim 65 wherein:
R^3 is methyl.

68. A compound of Formula III



III

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

69. The compound of claim 68 wherein the compound is the Z isomer.

70. The compound of claim 69 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

71. The compound of claim 69 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

72. The compound of claim 69 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

73. The compound of claim 70 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

74. The compound of claim 70 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

75. The compound of claim 70 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

76. The compound of claim 75 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

77. The compound of claim 76 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

78. The compound of claim 77 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is methyl.

79. The compound of claim 78 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

80. The compound of claim 78 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

81. The compound of claim 70 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

82. The compound of claim 81 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

83. The compound of claim 82 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

84. The compound of claim 81 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is methyl.

85. The compound of claim 84 wherein:

R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

86. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

87. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

88. The compound of claim 70 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

89. The compound of claim 69 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

90. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;
R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and

R^3 is methyl.

91. The compound of claim 90 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is CH_2F; and
R^3 is methyl.

92. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is CH_2F;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

93. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is CH_2F.

94. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methoxymethyl; and
R^3 is methyl.

95. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is methoxymethyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

96. The compound of claim 89 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and

R^3 is methoxymethyl.

97. The compound of claim 68 wherein the compound is the E isomer.

98. The compound of claim 97 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

99. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

100. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

101. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more fluorine or alkoxy.

102. The compound of claim 98 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

103. The compound of claim 98 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

104. The compound of claim 103 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

105. The compound of claim 104 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

106. The compound of claim 105 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is methyl.

107. The compound of claim 106 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

108. The compound of claim 106 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

109. The compound of claim 98 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

110. The compound of claim 109 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

111. The compound of claim 110 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

112. The compound of claim 109 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is methyl.

113. The compound of claim 112 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

114. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

115. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

116. The compound of claim 98 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

117. The compound of claim 97 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

118. The compound of claim 117 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and

R^3 is methyl.

119. The compound of claim 118 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is CH_2F; and

R^3 is methyl.

120. The compound of claim 117 wherein:

R^1 is CH_2F;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

121. The compound of claim 117 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is CH_2F.

122. The compound of claim 117 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is methoxymethyl; and

R^3 is methyl.

123. The compound of claim 117 wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

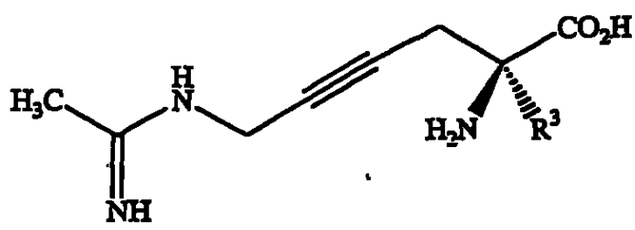
124. The compound of claim 117 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methoxymethyl.

125. A compound of Formula IV



IV

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

126. The compound of claim 125 wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more halo.

127. The compound of claim 126 wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

128. The compound of claim 126 wherein:

R^3 is methyl substituted by one or more halo.

129. The compound of claim 128 wherein:

R^3 is methyl substituted by one or more fluorine.

130. The compound of claim 128 wherein:
R^3 is CH_2F.

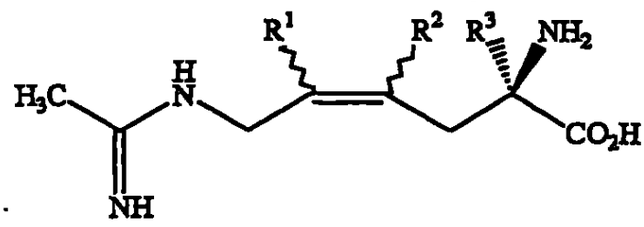
131. The compound recited in claim 126 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

132. The compound of claim 131 wherein:
R^3 is methoxy methyl.

133. The compound of claim 126 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl.

134. The compound of claim 132 wherein:
R^3 is methyl.

135. A compound of Formula V



V

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

136. The compound of claim 135 wherein the compound is the Z isomer.

137. The compound of claim 136 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy.

138. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

139. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

140. The compound of claim 136 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

141. The compound of claim 137 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

142. The compound of claim 137 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

143. The compound of claim 142 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

144. The compound of claim 143 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

145. The compound of claim 144 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is methyl.

146. The compound of claim 145 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

147. The compound of claim 145 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

148. The compound of claim 137 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

149. The compound of claim 148 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

150. The compound of claim 149 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

151. The compound of claim 148 wherein:

R^1 is fluorine;

60

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and
R^3 is methyl.

152. The compound of claim 151 wherein:
R^1 is fluorine;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

153. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methyl.

154. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl.

155. The compound of claim 137 wherein:
R^1 is methyl;
R^2 is methyl; and
R^3 is methyl. .

156. The compound of claim 136 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more halo.

157. The compound of claim 156 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and

R^3 is methyl.

158. The compound of claim 157 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is CH_2F; and

R^3 is methyl.

159. The compound of claim 156 wherein:

R^1 is CH_2F;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

160. The compound of claim 159 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is CH_2F.

161. The compound of claim 159 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is methoxymethyl; and

R^3 is methyl.

162. The compound of claim 156 wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

163. The compound of claim 156 wherein:
R^1 is hydrogen;
R^2 is hydrogen; and
R^3 is methoxymethyl.

164. The compound of claim 135 wherein the compound is the E isomer.

165. The compound of claim 164 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by one or more halo or alkoxy.

166. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl; C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl; and
R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy

167. The compound of claim 165 wherein:
R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;
R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted by fluorine.

168. The compound of claim 165 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by fluorine or alkoxy.

169. The compound of claim 165 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo, and C_1-C_3 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

170. The compound of claim 165 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

171. The compound of claim 170 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

172. The compound of claim 171 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

173. The compound of claim 172 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine; and

R^3 is methyl.

174. The compound of claim 172 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

175. The compound of claim 173 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

176. The compound of claim 165 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

177. The compound of claim 176 wherein:

R^1 is halo;

R^2 is halo; and

R^3 is C_1-C_3 alkyl.

178. The compound of claim 177 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is fluorine; and

R^3 is methyl.

179. The compound of claim 176 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and

R^3 is methyl.

180. The compound of claim 179 wherein:

R^1 is fluorine;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

181. The compound of claim 165 wherein:

R^1 is methyl;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

182. The compound of claim 165 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is methyl; and

R^3 is methyl.

183. The compound of claim 165 wherein:

R^1 is methyl;

R^2 is methyl; and

R^3 is methyl.

184. The compound of claim 164 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine;

R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, halo and C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by alkoxy or one or more fluorine; and

R^3 is methyl optionally substituted by one or more alkoxy or halo.

185. The compound of claim 184 wherein:

R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and fluorine;

R^2 is C_1-C_3 alkyl substituted by one or more halo; and

R^3 is methyl.

186. The compound of claim 185 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is CH_2F; and

R^3 is methyl.

187. The compound of claim 185 wherein:

R^1 is CH_2F;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

188. The compound of claim 184 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is CH_2F.

189. The compound of claim 184 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is methoxymethyl; and

R^3 is methyl.

190. The compound of claim 184 wherein:

R^1 is methoxymethyl;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methyl.

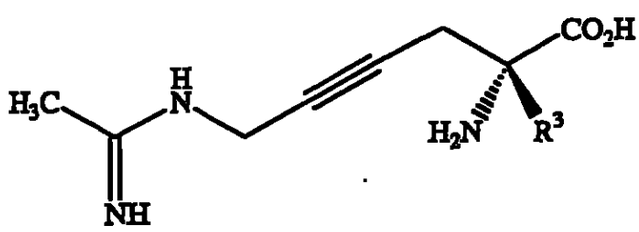
191. The compound of claim 184 wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is hydrogen; and

R^3 is methoxymethyl.

192. A compound of Formula VI



VI

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl, said C_1-C_5 alkyl optionally substituted by halo or alkoxy, said alkoxy optionally substituted by one or more halo.

193. The compound of claim 192 wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more halo.

194. The compound of claim 193 wherein:

R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by one or more fluorine.

195. The compound of claim 193 wherein:

R^3 is methyl substituted by one or more halo.

196. The compound of claim 195 wherein:
R^3 is methyl substituted by one or more fluorine.

197. The compound of claim 195 wherein:
R^3 is CH_2F.

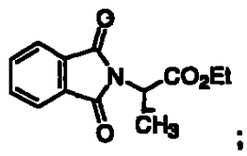
198. The compound recited in claim 193 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl substituted by alkoxy.

199. The compound of claim 198 wherein:
R^3 is methoxy methyl.

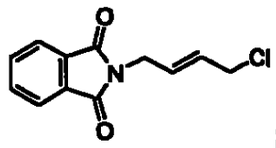
200. The compound of claim 193 wherein:
R^3 is C_1-C_5 alkyl.

201. The compound of claim 199 wherein:
R^3 is methyl.

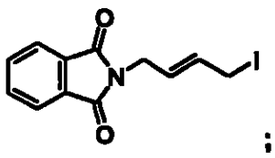
202. A compound useful as an intermediate selected from the group consisting of:

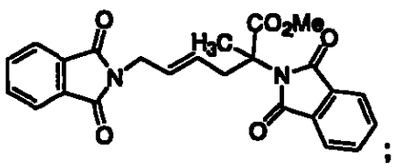


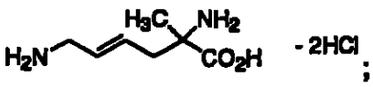
;

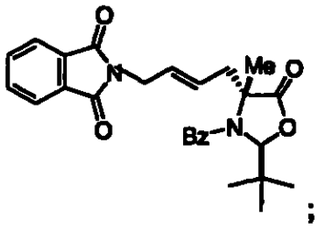


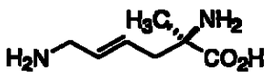
;

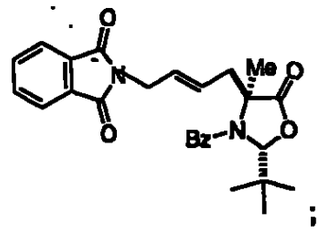

;


;

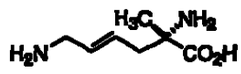

- 2HCl ;


;

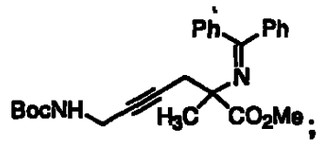

- 2HCl ;


O
N
O
Me
O
Bz
N
O

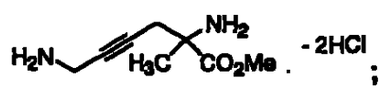
;


H3C
NH2
H2N
CO2H
- 2 HCl

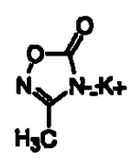
;


Ph
Ph
N
BocNH
H3C
CO2Me

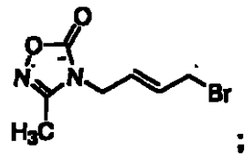
;

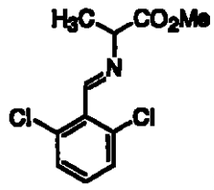

NH2
H2N
H3C
CO2Me
- 2HCl

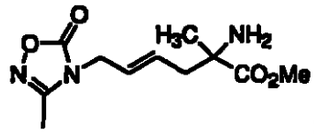
;

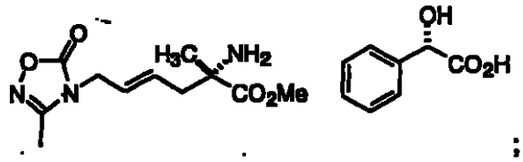

O
O
N
N
K+
H3C

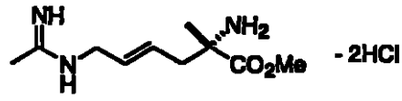
;


;


;


;


; and



203. A compound useful as an intermediate selected from the group consisting of:

2-[(2*E*)-4-chlorobut-2-enyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;

2-[(2*E*)-4-iodobut-2-enyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;

ethyl (4*E*)-2,6-bis(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-methylhex-4-enoate;

(4*E*)-2,6-diamino-2-methylhex-4-enoic acid, dihydrochloride;

2-{(3*E*)-5-[(2*S*,4*R*)-3-benzoyl-2-tert-butyl-4-methyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]pent-3-enyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;

(2*R*,4*E*)-2,7-diamino-2-methylhept-4-enoic acid, dihydrochloride;

2-{(3*E*)-5-[(2*R*,4*S*)-3-benzoyl-2-tert-butyl-4-methyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]pent-3-enyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione;

(2*S*,4*E*)-2,7-diamino-2-methylhept-4-enoic acid, dihydrochloride;

methyl 2-amino-6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-methylhex-4-ynoate compound with (1-phenylvinyl)benzene (1:1);

methyl 2,6-diamino-2-methylhex-4-ynoate, dihydrochloride;

methyl 2-amino-6-(ethanimidoylamino)-2-methylhex-4-ynoate;

potassium salt of 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one;

4-[(2*E*)-4-bromobut-2-enyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one;

methyl N-(2,6-dichlorobenzylidene)alaninate;

methyl (4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)hex-4-enoate;

(2*S*)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid, formic acid salt of Methyl (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoate;

(2*S*)-hydroxy(phenyl)ethanoic acid salt of Methyl (2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoate; and

Methyl (*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoate, dihydrochloride.

204. A compound selected from the group consisting of:

(*E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*R*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid;

(*Z*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoic acid;

(2*S*, 4*E*)-2-amnio-6{[(1Z-N-hydroxyl)ethanimidoyl]amino}-2-methyl hex-4-enoic acid;

(*E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*R*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid, dihydrochloride;

(Z)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride; and

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoic acid hydrochloride.

205. A pharmaceutical composition comprising at least one compound selected from the group consisting of:

(*E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*R*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid;

(Z)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid;

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoic acid;

(2*S*, 5*E*)-2-amnio-6{[(1Z-N-hydroxyl)ethanimidoyl]amino}-2-methyl hex-4-enoic acid;

(*E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-5-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4-fluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-4,5-difluoro-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*R*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexynoic acid, dihydrochloride;

(*Z*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride;

(*S*, *E*)-2-amino-2-methyl-6-[(1-iminoethyl)amino]-4-hexenoic acid, dihydrochloride; and

(2*S*,4*E*)-2-amino-2-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl) hex-4-enoic acid hydrochloride.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
03 OCT 2002
PCT LONDON

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
EYLES, Christopher Thomas
W.P. Thompson & Co.
Celcon House
289-293 High Holborn
London WC1V 7HU

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	02/10/2002
Applicant's or agent's file reference: CTE/P502775WO	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 01/28733	15/09/2001	15/09/2000

Applicant

PHARMACIA CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	CARDENAS C E Tel. (+49-89) 2399 2828

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
CTE/P502775WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 01/ 28733	15/09/2001	15/09/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07C251/00		
Applicant		
PHARMACIA CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I [X] Basis of the report
- II [ ] Priority
- III [ ] Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV [ ] Lack of unity of invention
- V [X] Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI [ ] Certain documents cited
- VII [ ] Certain defects in the international application
- VIII [ ] Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
10/04/2002	27/09/2002
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/US 01/ 28733

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Repo (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 be
3367/1 PCT		
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year
PCT/US 01/28733	15/09/2001	15/09/2000

Applicant

PHARMACIA CORPORATION

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

[ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to t Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international s was carried out on the basis of the sequence listing :

[ ] contained in the international application in written form.

[ ] filed together with the international application in computer readable form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

[ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

[ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing furnished

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

[X] the text is approved as submitted by the applicant.

[ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

[X] the text is approved as submitted by the applicant.

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applican within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. —

[ ] as suggested by the applicant.

[ ] None of the fig

[ ] because the applicant failed to suggest a figure.

[ ] because this figure better characterizes the invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/28733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C251/08 C07C229/30 C07C271/22 C07C255/30 A61K31/201 A61P19/02 C07D209/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C A61K A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 46240 A (BERGMANIS ARIJA A ;SEARLE & CO (US); TOTH MIHALY V (US); AWASTHI A) 16 September 1999 (1999-09-16) page 4, line 16 -page 7, line 17 examples 7,8 ---	1-201, 204,205
Y	WO 95 25717 A (SEARLE & CO ;CURRIE MARK G (US); WEBBER KEITH (US); TJOENG FOE S ()) 28 September 1995 (1995-09-28) cited in the application page 1, line 9 - line 12 page 12, line 27 -page 13, line 10 examples claim 1 --- -/--	1-201, 204,205

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 April 2002	15/05/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl,	O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/28733

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOUNG R J R J ET AL: "Inhibition of inducible nitric oxide synthase by acetamidine derivatives of hetero-substituted lysine and homolysine" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 6, March 2000 (2000-03), pages 597-600, XP004190946 ISSN: 0960-894X cited in the application table 1 page 600, line 5 - line 7	1-205
A	LEE, Y ET AL : "Conformationally-restricted arginine analogues as alternative substrates and inhibitors of nitric oxide synthases" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 7, 1999, pages 1097-1104, XP002197284 ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896 cited in the application page 1098, paragraph 2 page 1099, line 8 - line 12 page 1101, "conclusion"	1-205
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 88063 XP002197442 abstract & OTERA, J ET AL: TETRAHEDRON., vol. 53, no. 40, 1997, pages 13633-13640, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4020	202
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1532257 XP002197443 abstract & WRIGHT, W B ET AL : JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 29, no. 4, 1986, pages 523-530, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., US ISSN: 0022-2623	202

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No
PCT/US 01/28733

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 1072342 XP002197444 abstract & MINDL, J ET AL: TETRAHEDRON LETTERS., vol. 36, no. 25, 1995, pages 4471-4474, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039	202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/28733

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9946240 A	16-09-1999	AU	2778699 A	27-09-1999
		BG	104766 A	30-03-2001
		BR	9908702 A	21-11-2000
		CA	2322873 A1	16-09-1999
		CN	1292779 T	25-04-2001
		EE	200000519 A	15-02-2002
		EP	1062201 A2	27-12-2000
		HR	20000595 A1	30-04-2001
		HU	0101467 A2	28-08-2001
		JP	2002506056 T	26-02-2002
		NO	20004531 A	30-10-2000
		PL	343380 A1	13-08-2001
		SK	13012000 A3	11-06-2001
		TR	200002605 T2	21-12-2000
		WO	9946240 A2	16-09-1999
		US	6344483 B1	05-02-2002
		ZA	9901894 A	27-09-1999
WO 9525717 A	28-09-1995	AT	188467 T	15-01-2000
		AU	2190895 A	09-10-1995
		CA	2186224 A1	28-09-1995
		DE	69514341 D1	10-02-2000
		DE	69514341 T2	18-05-2000
		DK	751930 T3	17-04-2000
		EP	0751930 A1	08-01-1997
		ES	2141347 T3	16-03-2000
		GR	3032365 T3	27-04-2000
		PT	751930 T	28-04-2000
		WO	9525717 A1	28-09-1995

[illegible]
[illegible]

DERIVADOS DE ÁCIDO 2-AMINO-2-ALQUIL-4 HEXENOICO Y HEXINOICO ÚTILES COMO INHIBIDORES DE SINTASA DE ÓXIDO NÍTRICO

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense serie No. 60/232,680, presentada en Septiembre 15, 2000.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados de ácido 2-amino-2-alquil-4 hexenoico y hexinoico y su uso en terapia, en particular su uso como inhibidores de sintasa de óxido nítrico.

TÉCNICA RELACIONADA

Se ha conocido desde el inicio de los 80 de la relajación vascular causada por la acetilcolina es dependiente del endotelio vascular. El factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), ahora conocido

77

por ser óxido nítrico (NO) se genera en el endotelio vascular mediante sintasa de óxido nítrico (NO). la actividad del NO como un vasodilatador se ha conocido bien durante 100 años. Además, el NO son las especies activas que se derivan de amilnitrito, glicerilnitrato y otros nitrovasodilatadores. La identificación del EDRF como NO ha coincidido con el descubrimiento de una senda bioquímica por medio de la cual el NO se sintetiza el aminoácido N-arginina mediante la enzima No sintasa.

El óxido nítrico es un estimulador endógeno de la guanilato ciclasa soluble. Además de la relajación dependiente del endotelio, el NO está involucrado en un número de acciones biológicas que incluyen citotoxicidad de células fagocíticas y comunicación de célula a célula en el sistema nervioso central.

Existen, al menos, tres tipos de NO sintasa conocidos:

(i) una enzima dependiente de Ca^{++}/calmodulina, constitutiva, localizada en el endotelio, que relaja el NO en respuesta al receptor de estimulación física.

(ii) Una enzima dependiente de Ca++/calmodulina, constitutiva, localizada en el cerebro, que relaja NO en respuesta al receptor o estimulación física

(iii) Una enzima independiente de Ca^{++} que es inducida después de activación y el músculo liso vascular, macrófagos, células endoteliales, y un número de otras células mediante endotoxina y citoquinas. Una vez expresado, esta sintasa de óxido nítrico inducible (en lo sucesivo "iNOS" genera No continuamente durante largos periodos.

El NO liberado por cada una de las dos enzimas constituyentes actúa como un mecanismo de transducción que subyace varias respuestas fisiológicas. El NO producido por la enzima inducible es una molécula citotóxica para células tumorales y microorganismos invasores. También parece que los efectos adversos de la producción de NO, en particular vasodilatación patológica y daño de tejido, puede resultar grandemente de NO sintetizado mediante iNOS.

Existe un cuerpo creciente de evidencia de que el NO puede estar involucrado en la degeneración del cartílago que tiene lugar como resultado de ciertas condiciones tales como artritis y también es conocido que la síntesis de NO se incrementa en la artritis reumatoide y en osteoartritis.

Algunos de los inhibidores de sintasa NO propuestos para uso terapéutico son no selectivos; ellos inhiben tanto la sintasa NO constitutiva como la inducible. El uso de tales inhibidores de NO sintasa no selectiva requiere que se tenga gran cuidado con el fin de evitar las consecuencias potencialmente serias de la sobre inhibición de la NO-sintasa constitutivo, tales consecuencias incluyen hipertensión y posible trombosis y daño de tejido. En particular, en el caso de uso terapéutico el L-NMMA (un inhibidor de NO sintasa no selectivo) para el tratamiento de choque tóxico se ha recomendado que el paciente se deba someter a un monitoreo de tensión sanguínea continua a lo largo del tratamiento. De esta forma, mientras que los inhibidores de la NO sintasa no selectivos tienen utilidad terapéutica siempre que se tomen las precauciones adecuadas, los inhibidores de NO sintasa son selectivos

80

en el sentido que ellos inhiben la NO sintasa inducible a una considerablemente mayor proporción que los isoformos constitutivos de la NO sintasa serían de aún mayor beneficio terapéutico y más fáciles de usar (S. Moncada y E.Higgs, FASEB J., 9, 1316-1330, 1995).

La publicación PCT Internacional No. WO 93/130055 y la patente estadounidense No. 5,132,453, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad como se hubiera escrito aquí, describe compuestos que inhiben la síntesis de óxido nítrico y posiblemente inhiben la isoforma inducible de sintasa de óxido líquido.

La publicación internacional PCT No. WO 95/25717 describe ciertos derivados de amidino como útiles en la inhibición de sintasa de óxido nítrico inducible.

Se han hecho varios intentos para mejorar la potencia y selectividad de los inhibidores de NOS al agregar uno o más de los inhibidores de NOS al agregar uno o más elementos de rigidificación a la estructura de los inhibidores. Las publicaciones de Y. Lee et al (Bioorg. Med. Chem. 7, 1097 (1999)) y R. J. Young et al (Bioorg, Med. Chem. Lett. 10, 597 (2000)) enseña que

imponer la rigidez conformacional con uno o más enlaces dobles carbono, carbono no es una aproximación favorable para impartir selectividad a los inhibidores de NOS

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos que han sido encontrados ahora que tienen la ventaja de ser muy eficaces en el ensayo de explanta de cartílago humano, un modelo para osteoartritis.

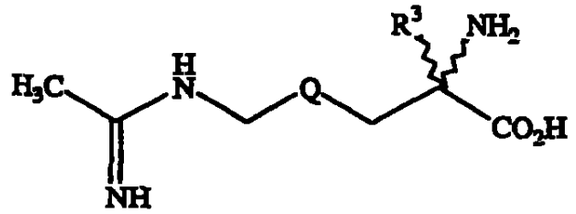
La presente invención demuestra que un enlace doble carbono-carbono se puede utilizar como un elemento rigidificante, y los compuestos resultantes tienen una potencia inesperadas y selectividad para la inhibición del NOS inducible.

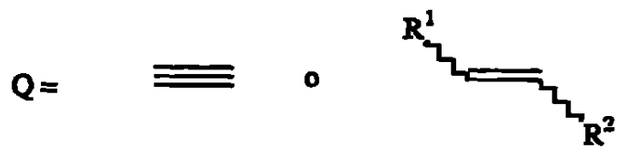
La presente invención demuestra que el enlace doble carbono-carbono imparte una interacción favorable con NOS inducible, tal que los compuestos resultantes tienen potencia inesperada y selectividad para inhibición de NOS inducible sobre las isoformas constitutivas.

82

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de ser muy eficaces como inhibidores iNOS en el ensayo de explante de cartílago humano. Un modelo para osteoratrítis. A la vez los compuestos de la presente invención son sorprendente menos capaces de penetrar ciertos órganos no objetivo en el sistema de ensayo, especialmente en comparación con los compuestos de la WO 93/13055. Esta diferenciación sorprendente en acceso inesperado entre el órgano objetivo (cartílago) y otros órganos es una ventaja inesperada para los compuestos de la presente invención.

En un amplio aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por:





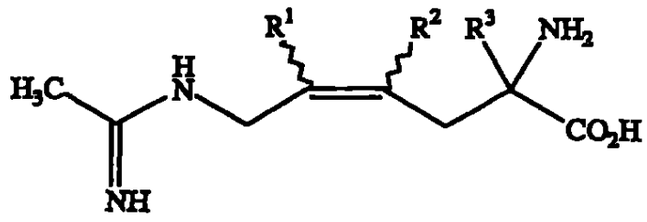
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad representada por la fórmula I, la invención se relaciona con:



I

8Y

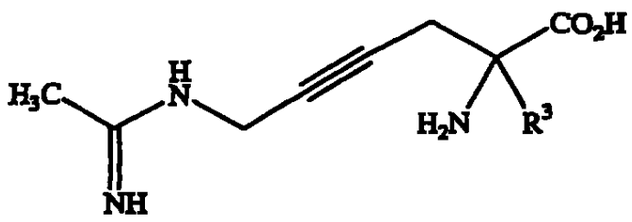
O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad representada mediante la fórmula II, la invención se relaciona con:

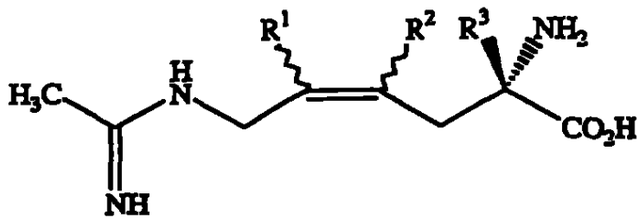


II

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

En una modalidad representada por la fórmula III, la invención se relaciona con:



III

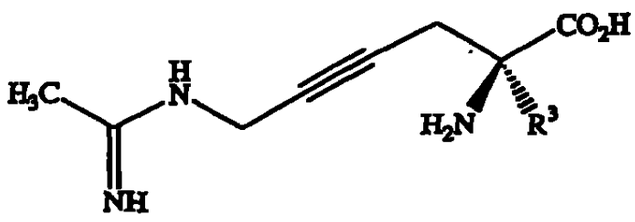
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad representada mediante la fórmula IV, la invención se relaciona con:

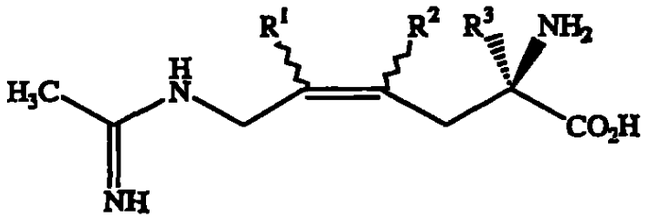


IV

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad representada mediante la fórmula V, la invención se relaciona con:



V

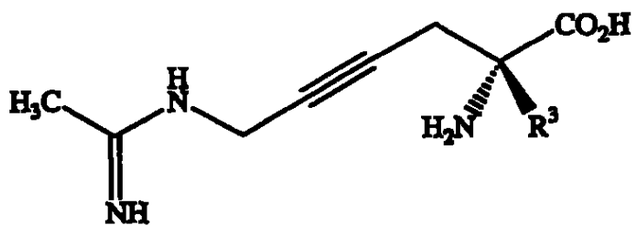
O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad representada mediante la fórmula IV, la invención se relaciona con:



VI

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En un aspecto amplio, la presente invención está dirigida a compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas, procesos para la preparación de compuestos novedosos, procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas, y métodos que utilizan dichos compuestos y composiciones para inhibir o modular síntesis de óxido nítrico en un sujeto necesitado de tal inhibición de

modulación al administrar un compuesto que preferencialmente inhibe o modula la isoforma inducible de sintasa de óxido nítrico sobre las isoformas constitutivas de sintasa de óxido nítrico. Es también otro objeto de la presente invención disminuir los niveles de óxido nítrico de un sujeto necesitado de tal disminución. Los presentes compuestos poseen actividad inhibitoria de la sintasa de óxido nítrico útil, y se espera que sean útiles en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición en la cual la síntesis o sobre síntesis de óxido nítrico forma una parte contributoria.

Los compuestos de la presente invención serán útiles para tratar, entre otras cosas, la inflamación en un sujeto, o para el tratamiento de otros desórdenes mediados o sintasa de óxido nítrico, tal como, un analgésico en el tratamiento de dolor y dolores de cabeza. Los compuestos de la presente invención serán útiles en el tratamiento de dolor que incluye somatogénica (o nociceptiva o neuropática), tanto aguda como crónica, y podrían ser útiles en una situación que incluye dolor neuropático para el cual el NSAID común, analgésico opiode o ciertos anticonvulsionantes serían tradicionalmente administrados.

Incluidos dentro del alcance de la presente invención están los intermedios novedosos útiles para la síntesis de compuestos de la presente invención.

Las condiciones en las cuales los compuestos de la presente invención suministrarán una ventaja para inhibir la producción de NO proveniente de L-arginina incluyen condiciones artríticas. Por ejemplo los compuestos de la presente invención serán útiles para tratar artritis, que incluye, pero no están limitados a artritis reumatoide, espondilo atropatías, artritis gotosa, osteoartritis, Lupus Eritematoso sistémico, artritis juvenil, artritis reumatoide aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis soriática, y artritis piogénica.

Los compuestos de la invención serán adicionalmente útiles en el tratamiento de asma, bronquitis, calambres menstruales, (por ejemplo disminorrea), parto prematuro, tendinitis, bursitis, condiciones relacionadas con la piel tal como soriasis, excema, quemaduras, quemadura de solución, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, e inflamaciones postoperatorias que incluyen inflamación destructiva oftálmica tal como cirugía y cirugía

refractiva. Los compuestos de la invención también serían útiles para tratar condiciones gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerativa.

Los compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento de inflamación y daño de tejidos en tales enfermedades como enfermedades vasculares, dolores de cabeza, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplástica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, enfermedad de articulación neuromuscular que incluye miastenia gravis, enfermedad de la materia blanca que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, nefritis, hipersensibilidad, hinchazón que ocurre después de daño, isquemia de miocardio, y similares. Los compuestos también serían útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveitis, fotofobia ocular, y de inflamación y dolor asociado con daño agudo del tejido del ojo. De particular interés entre los usos de los compuestos de la presente invención es el tratamiento de glaucoma, especialmente donde los

síntomas de glaucoma son causados por la producción de óxido nítrico, tal como daño nervioso mediado por óxido nítrico. Los compuestos serían también útiles en el tratamiento de inflamación pulmonar, tal como aquella asociada con infecciones y fibrosis cística. Los compuestos serían útiles para el tratamiento de ciertos desórdenes del sistema nervioso central, tales como demencias corticales que incluyen . enfermedad de Alzheimer, y daños del sistema nervioso central que resultan de ataques, isquemia y trauma. Estos compuestos también serían útiles en el tratamiento de rinitis alérgica, síndroma de desestrés respiratorio, síndrome de choque de endotoxina y ateroesclerosis. Los compuestos también serán útiles en el tratamiento de dolor, que incluye, pero no está limitado a dolor postoperatorio, dolor dental, dolor muscular, dolor causado pro síndrome de articulación temperoramandibular, y dolor que resulta del cáncer. Los compuestos serían útiles para la prevención de demencias, tales como enfermedad de Alzheimer.

Además de ser útiles para el tratamiento de humanos, estos compuestos también son útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos,

animales de finca, que incluyen mamíferos y otros vertebrados. Los animales más preferidos incluyen, caballos, perros, y gatos.

Los presentes compuestos también pueden ser útiles en co-terapias, parcialmente o completamente, en lugar de otras terapias convencionales anti-inflamatorias, tales como junto con esteroides, NSAID, inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de metaloproteinasa de matriz, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas LTB_4 e inhibidores de LTA_4 hidrolasa.

Otras condiciones en las cuales los compuestos de la presente invención suministrarán una ventaja al inhibir la inhibición de No incluyen isquemia cardiovascular, diabetes (tipo I o tipo II), falla cardiaca congestiva, miocarditis, ateroesclerosis, migraña, glaucoma, aneurisma aórtico, esofagitis de reflujo, diarrea, síndrome de intestino irritable, fibrosis cística, enfisema, asma, bronquihextasis, hiperalgesia (allodinia), isquemia cerebral, (ambos isquemia focal, ataque trombótico e isquemia global (por ejemplo, secundario a la detención cardiaca), esclerosis múltiple y otros desórdenes del sistema nervioso central mediados

por NO, por ejemplo enfermedad de Parkinson. Los desórdenes neurodegenerativos adicionales en los cuales la inhibición del NO puede ser útil incluyen degeneración nerviosa o necrosis de nervios en desórdenes tales como epoxia, hipoglicemia, epilepsia, y en casos de trauma del sistema nervioso central (SNC) (tales como daño de la espina dorsal y de la cabeza), convulsiones hiperbáricas de oxígeno y toxicidad, demencia, tal como, por ejemplo demencia presenil, y demencia relacionada con SIDA, cachexia, corea de Sidenham, enfermedad de huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Korsakoff, imbecilidad relacionada con desórdenes de vasos cerebrales, desórdenes del sueño, esquizofrenia, depresión, depresión u otros síntomas asociados con síndrome premenstrual (SPM), ansiedad y choque séptico.

Aún otros desórdenes o condiciones que serán ventajosamente tratados mediante los compuestos de la presente invención incluyen tratamiento de prevención de tolerancia a opiáceos en pacientes necesitados de analgésicos opiáceos prolongados, y tolerancia a la benzodiazepina en pacientes que toman benzodiazepinas, y otros tratamientos selectivos, por ejemplo, adición a nicotina, alcoholismo, y desórdenes de las comidas. Los

95

compuestos y métodos de la presente invención serán útiles en el tratamiento o prevención de síntomas de supresión de opiáceos, alcohol, o adicción al tabaco. Los compuestos de la presente invención también son útiles para evitar el daño de tejidos cuando se combinan terapéuticamente con agentes antibacteriales y antivirales.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para inhibir la producción de NO proveniente de L-arginina e incluye hipotensión sistémica asociada con choque séptico y/o tóxico inducido por una amplia variedad de agentes; terapia con citoquinas tales como TNF, IL-1 y IL-2; y como un adyuvante de inmunosupresión a corto plazo en terapia de trasplante.

Los compuestos de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de cáncer, tal como cáncer colorectal, y cáncer del pecho, pulmón, próstata, vejiga, cerviz y piel. La presente invención está adicionalmente dirigida al uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento y prevención de neoplasias. Las neoplasias serán tratables o evitables mediante los compuestos y métodos de la presente invención que

incluyen cáncer de cerebro, cáncer de hueso, una leucemia, tal como, por ejemplo leucemia crónica linfocítica, un linfoma, neoplasia derivada de célula hepitelial (carcinoma hepitelial) tal como carcinoma de célula basal, adenocarcinoma, cáncer gastrintestinal tal como cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer esofágico, cáncer de intestino delgado y cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cánceres urogenitales, tales como cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer vulvar, y cáncer de pulmón, cáncer de pecho, y cáncer de la piel, tales como células escamosas, melanoma, y cánceres de célula basal, y cáncer de próstata, carcinoma de célula renal, y otros cánceres conocidos que efectúan las células hepiteliales a través del cuerpo. Los compuestos de la presente invención serán efectivos también para el tratamiento de neoplasias derivadas de mesenquimal. Preferiblemente, la neoplasia a ser tratada se selecciona de cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de la vejiga, cáncer del páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer vulvar, cáncer de pulmón, cáncer de pecho y cáncer de piel, tal como cánceres de células escamosas y células basales. Los presentes compuestos y métodos también pueden se útiles para el tratamiento de

fibrosis que ocurren con terapia de radicación. Los presentes compuestos y métodos pueden ser útiles para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos que incluyen aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, los presentes compuestos y métodos se pueden utilizar para prevenir la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP.

El tratamiento en conjunto con un compuesto de la presente invención con otro agente antineoplástico produce un efecto sinérgico o alternativamente produce los efectos colaterales tóxicos asociados con quimioterapia mediante la reducción de dosis terapéutica de el agente causante del efecto colateral necesitado para la eficacia terapéutica o mediante la reducción directa de los síntomas de los efectos colaterales tóxicos causados por el agente que causa los efectos colaterales. Un compuesto de la presente invención será adicionalmente útil como un adyuvante de la terapia de irradiación para reducir los efectos colaterales para mejorar la eficacia. En la presente invención, otro agente se puede combinar terapéuticamente con un compuesto de la presente invención incluye cualquier agente terapéutico que es capaz de inhibir la enzima

98

ciclooxigenasa-2 ("COX-2"). Preferiblemente tales agentes inhibidores del "COX-2" inhiben el "COX-2" selectivamente con relación a la enzima ciclooxigenasa-1 ("COX-1"). Tal inhibidor "COX-2" es conocido como un "inhibidor selectivo COX-2". Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención puede ser terapéuticamente combinado con un inhibidor selectivo de "COX-2" en donde el inhibidor selectivo "COX-2" inhibe selectivamente el "COX-2" en una proporción de al menos 10:1 con relación a la inhibición de "COX-1", más preferiblemente al menos 30:1, y aún más preferiblemente al menos 50:1 en un ensayo in vitro. Los inhibidores selectivos "COX-2" útiles en combinación terapéutica con los compuestos de la presente invención incluyen celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metil-1-butoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil-3(2H)-piridazinona; descrita en la solicitud de patente PCT No. WO 00/24719), o meloxicam. Un compuesto de la presente invención también puede ser ventajosamente utilizado en combinación terapéutica con una prodroga de un inhibidor selectivo de "COX-2", por ejemplo parecoxib.

Otro agente quimioterapéutico que será útil en combinación con un compuesto de la presente invención puede ser seleccionado, por ejemplo, de la siguiente lista no comprensiva y no limitante:

Alfa-difluorometilornitina (DFMO), 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sodio, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil citosina, citarabina fosfato estearato, citarabina conjugados, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, dideoxicitidina, dideoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabina, floxuridina, fludarabina fosfato, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidilo)-5-fluorouracilo, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropil pirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norspermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, tioguanina, tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina kinasa, inhibidores de kinasa proteína tirosina, Taiho UFT, uricitina, Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida,

altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitano, Wakunaga CA- 102, carboplatina, carmustina, Chinoin - 139, Chinoin - 153, clorambucil, cisplatin, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de Erba distamicina, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, estramustina fosfato de sodio, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamida, iproplatina, iomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatina, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-01772, Yakult Honsha SN-22, spiromustine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatina, trimelamol, Taiho 4181-A, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinin, Ajinomoto AN-201-11, Ajinomoto AN-3, anisomicinas de Nippon Soda, antracicline, azino-micin-A, bisucaberina, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C- 1027, caliquemicina,

cromoximicina, dactinomicin, daunorubicina, Kyowa Hakko DC-i 02, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-AI, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicin-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicin-A1, esperamicin-A1b, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, illudins, kazusamycina, quesarirodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindamicina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, sparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical 55-981613, esteffimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricrozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fuji sawa WF-3405,

Yoshitomi Y-25024 zorubicina, alfa - caroteno, alfa-difluorometil - arginina, acitretina, Biotec AD-S, Kiorina AHC-52, alstonina, amonafida, amfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, anti-neoplastona A10, antineoplastona A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston A52-1, Henkel APD, afidicolin glicilato, asparaginasa, Avarol, bacarin, batracilina, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour B IM-23015, bisantreno, Bristo-Myers BMY-4048 1, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcorne BW-773, caracemida, carmetiazol clorhidrato, Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenona, compuesto ICN 1259, compuesto ICN 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, DABIS maleato, dacarbazina, datelliptinio, didemnin-B, dihaematoporfirin éter, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN - 9693, elliprabin, elliptinium acetato, Tsumura EPMTC, ergotamina, etoposido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-57704, nitrato de galio, genkwadafnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178,

grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-221, homoharringtonina, hidroxiurea, BTG ICRF-187, ilmofosine, isoglutamina, isotretinoina, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp M-8110, American Cyanamid L-623, leucoregulin, lonidamina, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI(US) MAP, maricin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina, metil anilinoacridine, Molecular Genetics MGI - 136, minactivin, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021, deshidroalaninas N-acetiladas, nafazatrom, Taisho NCU-190, derivados de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotida, Ono ONO-112, oquizanocina, Akzo Org-10172, pancratistatina, pazelliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-I 15934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, péptido D ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, Efamol porfirina, probimano, procarbazina, proglumida, Invitron proteasa nexin I, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline

SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, derivados de espirociclopropano, espiro germanio, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido de dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukraina, Eastman Kodak USB-006, sulfato vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, withanolidas, Yamanouchi YM-534, uroguanilina, combretastatina, dolastatina, idarubicina, epirubicina, estramustina, ciclofosfamida, 9-amino-2-(S)-camptotecina, topotecan, irinotecan (Camptosar), exemestano, decapeptilo (triptorelin), o un ácido graso omega-3.

Ejemplos de agentes radio protectores que se pueden utilizar en una combinación de terapia con los compuestos de esta invención incluyen AD-5, adchnon, análogos de amifostina, detox, dimesna, 1-102, MM-159, dehidroalaninas N-aciladas-, TGF-Genentech, tiprotimod, amifostina, WR- 151327, FUT - 187, cetoprofen transdérmico, nabumetona, dismutasa (quirón) y dismutasa

superóxido Enzon.

Los compuestos de la presente invención también serán útiles en el tratamiento o prevención de desórdenes relacionados con angiogénesis o condiciones, por ejemplo, crecimiento de tumor, metástasis, degeneración macular o y ateroesclerosis.

En una modalidad adicional, la presente invención también suministra combinaciones terapéuticas para el tratamiento o prevención de desórdenes oftálmicos o condiciones tales como glaucoma. Por ejemplo los compuestos de la presente invención ventajosamente serán utilizados en combinación terapéutica con una droga que reduce la presión intraocular de paciente afligidos con glaucoma. Tales drogas que reducen la presión intraocular incluyen sin limitación; latanoprost, travoprost, bimatoprost, o unoprostol. La combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención más una droga reductora de presión intraocular será útil porque cada una se cree que logra sus efectos al efectuar un mecanismo diferente.

En otra combinación de la presente invención los presentes compuestos se pueden utilizar en combinación terapéutica con un anti hiperlipidémico o una droga que disminuya el colesterol tal como una droga anti-lipidémica benzotiepina o benzotiazepina. Ejemplos de drogas anti-hiperlipidémicas de benzotiepina útiles en la presente combinación terapéutica se pueden encontrar en la patente estadounidense No. 5,994,391, incorporada aquí como referencia. A algunas drogas antilipidémicas de benzotiazepina se describen en la WO 93/16055. Alternativamente, la droga antilipidémica o que disminuye el colesterol útil en la combinación con un compuesto de la invención puede ser un inhibidor de HMG Co-A reductasa. Ejemplos de inhibidores de HMG Co-A reductasa útiles en la presente combinación terapéutica incluyen, individualmente, benfluorex, fluvastatina, lovastatina, provastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, ZD-9720 (descrita en la solicitud de patente PCT No. WO 97/06802), ZD-4522 (CAS No. 147098-20-2 para la sal de calcio; CAS No. 147098-18-8 para la sal de sodio; descritas en la patente Europea No. EP 521471), BMS 180431 (CAS No. 129829-03-4), o NK-104 (CAS No. 141750-63-2). La combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención más un antilipidémico o una

droga que disminuya el colesterol será útil, por ejemplo, para reducir el riesgo de formación de lesiones ateroescleróticas en los vasos sanguíneos. Por ejemplo, las lesiones ateroescleróticas a menudo se inician en sitios inflamados en vasos sanguíneos. Se establece que la droga antilipidémica o que disminuye el colesterol reduce el riesgo de formación de lesiones ateroescleróticas al disminuir los niveles de lípidos en la sangre. Sin limitar la invención a un mecanismo simple de acción, se cree que una forma de los compuestos de la presente invención trabajarán en concierto para suministrar control mejorado de lesiones ateroescleróticas mediante, por ejemplo, reducción de la inflamación de los vasos sanguíneos en concierto con la disminución de los niveles de lípidos en la sangre.

En otra modalidad de la invención, los presentes compuestos se pueden utilizar en combinación con otros compuestos u otras terapias para el tratamiento de condiciones nerviosas centrales o desórdenes tales como migraña. Por ejemplo, los presentes compuestos se pueden utilizar en combinación terapéutica con cafeína, un agonista 5-HT-1B/1D (por ejemplo, un triptano, tal como sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, rizatriptano,

almotriptano, o frovatriptano), un antagonista D4 dopamina (por ejemplo sonepriprazol), aspirina, acetaminofén, iburpofeno, indometacina, naproxen sodio, isometepteno, dicloralfenazona, butalbital, un alcaliode ergot (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, bromocriptina, ergonovina, o metil ergonovina), un antidepresivo tricíclico (amitriptilina o nortriptilina), un antagonista cerotonérgico (por ejemplo metilsergida o ciproheptadina), un antagonista beta-adenérgico (por ejemplo propanolol, timolol, atenolo, nadolol, o metprolol), o un inhibidor de monoamina oxidasa (por ejemplo fenelsina o isocarboxasid).

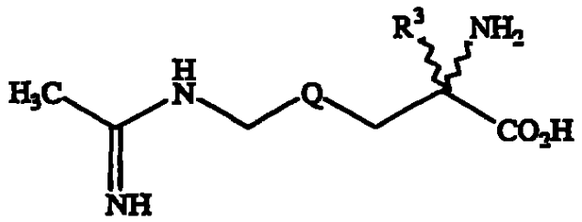
Una modalidad adicional suministra una combinación terapéutica de un compuesto de la presente invención con un compuesto opioide. Los compuestos opioides útiles en esta combinación incluyen sin limitación, morfina, metadona, hidromorfona oximorfona, levorfanol, levalorfan, codeina, dihidrocideina, dihidrohidroxicodeína, pentazocina, hidrocodona, oxicodona, nalmefene, etorfina, levorfanol, fentanil, sufentamil, DAMGO, butorfanol, buprenorfina, naloxona, naltrexona, CTOP, diprenorfina, β-furaltrexamina,

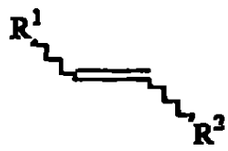
naloxonacina, nalorfina, pentazocina, nalbufina, naloxona, benoilhidrazona, bremazozina, etilcetociclazocina, U50,488, U,69,593, espiradolina, nor-binaltorfimina, naltrindole, DPDPE, [D-la^{2}, glu^{4}]deltorfina, DSLET, met-encefalin, leu-encefalin, beta-endorfina, dinorfin A, dinorfin B, y alfa-neoendorfina. Una ventaja a la combinación de la presente invención con un compuesto opioide es que los presentes compuestos de la invención permitirán una reducción de la dosis del compuesto opioide, reduciendo de esta manera el riesgo o severidad de los compuestos colaterales del opioide, tales como la adicción a los opioides.

110

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un amplio aspecto, los compuestos de la presente invención están representados mediante:



Q=  o 

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

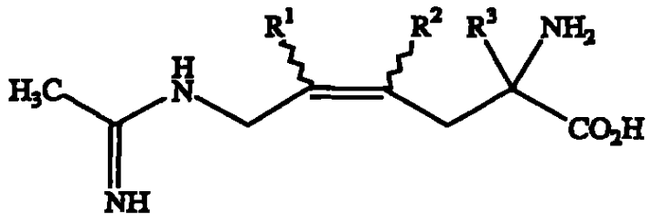
R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

///

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad representada por la fórmula I, la invención se relaciona con:



I

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad de la presente invención representada por la fórmula I el compuesto es el isómero Z.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, el compuesto es el isómero E.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno, halo, o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno, halo, o alquilo C_1-C_3; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_3; y R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno, halo, o alquilo C_1-C_3; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_3; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_3; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En aún una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o halo; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno o flúor; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

114

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o flúor; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es flúor; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es halo; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_2; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es halo; R^2 es halo; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es flúor; R^2 es flúor; y R^3 es metilo.

115

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es flúor; R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3; y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es flúor; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es metilo; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es metilo; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es metilo; R^2 es metilo y R^3 es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor; R^2 es

hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; R^3 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi o halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno o flúor; R^2 es alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más halo; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es CH_2F; y R^3 es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es CH_2F; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

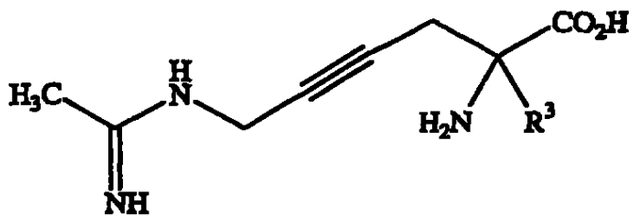
En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno y R^3 es CH_2F.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es metoximetilo y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es metoximetilo; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula I, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno y R^3 es metoximetilo.

En una modalidad representada por la fórmula II, la invención se relaciona con:



II

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido mediante uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representada pro la fórmula II, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por uno o más halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula II, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido con uno o más flúor.

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula II, R^3 es metilo sustituido por uno o más halo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, R_3 es metilo sustituido por uno o más flúor. En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, R^3 es CH_2F.

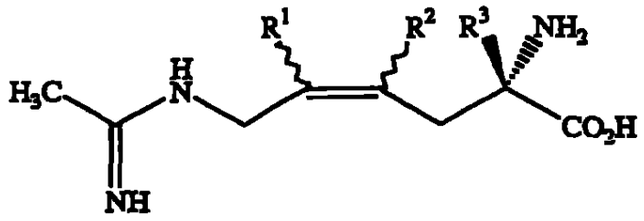
En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula II, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula II, R^3 es metoxi metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, R^3 es alquilo C_1-C_5.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, R^3 es metilo.

En una modalidad representada por la fórmula III, la invención se relaciona con:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, el compuesto es el isómero Z.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, el compuesto es el isómero E.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno, halo, o

En aún una modalidad aún adicional de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o halo; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno o flúor; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o flúor; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es flúor; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es halo; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_3; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es halo; R^2 es halo; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es flúor; R^2 es flúor; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es flúor; R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3; y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es flúor; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es metilo; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es metilo; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es metilo; R^2 es metilo y R^3 es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; R^3 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi o halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno o flúor; R^2 es alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más halo; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es CH_2F; y R^3 es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es CH_2F; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

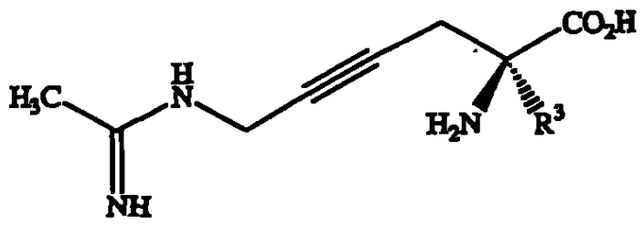
En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno y R^3 es CH_2F.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es metoximetilo y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es metoximetilo; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula III, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno y R^3 es metoximetilo.

En una modalidad representada por la fórmula IV, la invención se relaciona con:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En otra modalidad de la presente invención representada pro la fórmula II, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por uno o más halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula II, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido con uno o más flúor.

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula II, R^3 es metilo sustituido por uno o más halo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, R^3 es metilo sustituido por uno o más flúor. En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, R^3 es CH_2F.

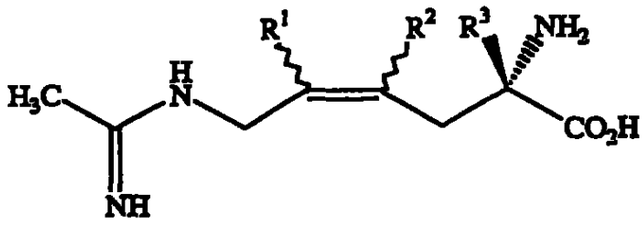
En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula II, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula II, R^3 es metoxi metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, R^3 es alquilo C_1-C_5.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula II, R^3 es metilo.

En una modalidad representada por la fórmula V, la invención se relaciona con:



V

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_5 sustituido mediante alcoxi o uno o más halo;

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sea sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, el compuesto es el isómero Z.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, el compuesto es el isómero E.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno, halo, o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo, o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno, halo, o alquilo C_1-C_3; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_3; y R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno, halo, o alquilo C_1-C_3; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_3; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_3; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En aún una modalidad aún adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o halo; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno, R^2 es hidrógeno o flúor; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o flúor; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es flúor; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es halo; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_3; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es halo; R^2 es halo; y R^3 es alquilo C_1-C_3.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es flúor; R^2 es flúor; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es flúor; R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3; y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es flúor; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es metilo; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es metilo; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es metilo; R^2 es metilo y R^3 es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido con alcoxi con uno o más flúor; R^2 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; R^3 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi o halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno o flúor; R^2 es alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más halo; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es CH_2F; y R^3 es metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es CH_2F; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

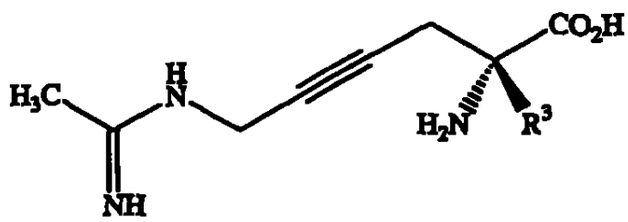
En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno y R^3 es CH_2F.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es metoximetilo y R^3 es metilo.

En una modalidad adicional de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es metoximetilo; R^2 es hidrógeno; y R^3 es metilo.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula V, R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno y R^3 es metoximetilo.

En una modalidad representada mediante la fórmula VI, la invención se relaciona con:



VI

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 o alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi o uno o más halo.

En una modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por uno o más halo.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula VI, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido con uno o más flúor.

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VI, R^3 es metilo sustituido por uno o más halo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, R^3 es metilo sustituido por uno o más flúor. En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, R^3 es CH_2F.

En aún otra modalidad de la presente invención representado por la fórmula VI, R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi.

En una modalidad adicional de la presente invención representado por la fórmula VI, R^3 es metoxi metilo.

En aún otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, R^3 es alquilo C_1-C_5.

En otra modalidad de la presente invención representada por la fórmula VI, R^3 es metilo.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI.

Métodos de uso de los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V o VI incluyen el uso de inhibir la síntesis de óxido nítrico de un sujeto necesitado de tal inhibición mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del presente compuesto, inhibir selectivamente la síntesis de óxido nítrico producido mediante sintasa de óxido nítrico inducible sobre óxido nítrico producido por las formas constitutivas de sintasa de óxido nítrico en un sujeto necesitado de tal inhibición mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI, disminuyendo los niveles de óxido nítrico en un sujeto necesitado de tal administración una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

fórmula I, II, III, IV, V o VI, disminuyendo los niveles de óxido nítrico en un sujeto necesitado de tal mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser utilizados ventajosamente en combinación con una segunda sustancia farmacéuticamente activa, particularmente en combinación con un inhibidor selectivo de la isoforma inducible de la ciclooxigenasa (COX-2). Así, en un aspecto adicional de la invención se suministra el uso de un compuesto presente o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en combinación con un inhibidor COX-2 para el tratamiento de inflamación, enfermedad inflamatoria y desórdenes inflamatorios relacionados. Y también se suministra un método para tratar, o reducir el riesgo de, inflamación, enfermedad inflamatoria y desórdenes inflamatorios relacionados en una persona que sufre de o tiene el riesgo de, dicha enfermedad o condición, en donde el método comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto presente o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en combinación con un

inhibidor COX-2. Los inhibidores COX-2 se ilustran pero no se limitan por Celecoxib Vioxx. El inhibidor NOS y el inhibidor COX-2 pueden ser formulados juntos dentro de la misma composición farmacéutica para la administración de una dosis unitaria sencilla, o cada componente puede ser individualmente formulado de tal forma que las dosis separadas se pueden administrar bien sea simultánea o secuencialmente.

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo acíclico, lineal o ramificado, que contiene desde 1 a 5, o desde 1 a 3 átomos de carbono. Dichos radicales alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más halo.

Los términos "alcoxi" abarca radicales que contienen oxi lineal o ramificado cada uno tiene porciones alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tal como el radical metoxi. Ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, proporxi, butoxi o tert-butoxi alquilos.

El término "halo" significa halógenos tales como los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

También se incluyen en la familia los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V o VI, son las sales farmacéuticamente aceptables de esta. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente utilizadas para formar sales metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V o VI, se pueden preparar de ácidos inorgánicos o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclico, y carbocíclicos y clases sulfónica de los ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucóronico, meleico, fumárico, pirúvico, aspárico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico,

etilsulfónico, bencenosulfónico, sufanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, angénico, y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V o VI, incluyen sales metálicas hechas de aluminio, clacio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc de sales orgánicas hechas de N,N'-dibenziletilenediamina, colina, cloroprocaína, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales se pueden preparar mediante medios convencionales del compuesto correspondiente de fórmula I, II, III, IV, V o VI, al hacer reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con el compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI.

Aunque los grupos protectores de hidrógeno se muestran ilustrativamente, como, t-butoxicarbonilo, o t-BOC, cualquier grupo protector de nitrógeno se puede sustituir en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Numerosos grupos amino protegidos útiles en la presente invención son descritos por Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición., Joh Wiley & Sons, New York, 1999, pp. 494-653). Por ejemplo NZ puede ser un grupo 4-

clorobenzilimino. En una modalidad de la presente invención, el grupo amino protegido es cualquier grupo tal que resulte de la reacción de un aldehido con un grupo amino correspondiente para formar una base Schiff. Una gran variedad de reactivos de desprotección pueden ventajosamente ser utilizados en la presente invención para efectuar la conversión del intermedio al compuesto deseado. Muchos de tales reactivos de desprotección se describen por Green y Wuuts, *supra*. Por ejemplo, cuando el grupo amino protegido es un grupo 4-clorobenzilamino o un grupo t-butoxicarbonilamino, preferiblemente el reactivo de desprotección es un ácido. Algunos de los agentes de desprotección ácida útiles incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido fosforoso, y ácido acético.

Cuando un compuesto se describe mediante ambas estructuras y nombres, el nombre se pretende que corresponda a la estructura indicada y similarmente la estructura se pretende que corresponda con el nombre indicado.

Mientras que sería posible para los compuestos de fórmula I, II, III, IV, V o VI, ser administrados como materia química, es preferible presentarlos como una composición farmacéutica. De acuerdo a un aspecto adicional, la presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvatos de este, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de este y opcionalmente uno u otros más ingredientes terapéuticos. Los portadores deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la formulación no deletéreos al receptor de esta.

La formulación incluye aquellas adecuadas para administración oral, parenteral, que incluye, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa o intra articular), rectal y tópica (incluye dermal, bucal, sublingual e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender por ejemplo de la condición y desorden del receptor. Las formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en dosis unitarias y se pueden preparar mediante los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de traer en

asocio un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o VI, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este con el portador, el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al traer uniforme íntimamente en asocio el ingrediente activo con los portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

La formulación en la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, "cachets" o tabletas, cada una conteniendo una cantidad determinada de ingrediente activo; como un polvo oral; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

La tableta se puede hacer por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar mediante compresión de una máquina adecuada los ingredientes

activos en una forma de flujo tal como polvos o gránulos opcionalmente mezclados con un ligador, con un lubricante, diluyente inerte, lubricante, agente de superficie activa o dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden hacer mediante moldeo en una máquina adecuada una mezcla del compuesto humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden opcionalmente ser recubiertas o rayadas y se pueden formular con el fin de suministrar liberación lenta o controlada de los ingredientes activos que aparecen allí.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que hacen la formación isotónica con la sangre de un receptor pretendido; las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden estar presentes en recipientes de dosis simultánea multidosis, por ejemplo ampollas selladas y transcritos, y se pueden almacenar en una condición seca congelada (liofilizada) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina, agua para

inyección, inmediatamente antes de uso. Las soluciones de inyección extemporáneas y las suspensiones se pueden preparar de polvos estériles, gránulos y tabletas de la clase previamente descrita.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los portadores usuales tales como manteca de cacao y polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucal o sublingualmente incluyen pastillas que comprenden ingrediente activo en una base saborizada tal como sucrosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden los ingredientes activos en una base tal como gelatina, y glicerina o sucrosa y acacia.

Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis selectiva como se menciona adelante, o una fracción apropiada de esta, del ingrediente activo.

Se debe entender que además de los ingredientes anteriormente mencionados, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en

la técnica que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente o por vía de inyección en una dosis desde 0,001 a 2500 mg/kg por día. El rango de dosis para humanos adultos es generalmente de 0,005 mg a 10 g/día. Las tabletas y otras formas de presentación suministradas en unidades discretas pueden contener convencionalmente una cantidad de compuestos de la invención que es efectiva a tal dosis o como un múltiple del mismo, para por ejemplo, unidades que contienen 0,5 mg a 200 mg, usualmente alrededor de 0,5 mg a 100 mg.

Los compuestos de la fórmula I, II, III, IV, V o VI, son preferiblemente administrados oralmente o mediante inyección (intravenosa o subcutánea). La cantidad precisa del compuesto administrado al paciente será responsabilidad del médico que lo atienda. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de un número de factores, que incluyen la edad y sexo del paciente, el desorden preciso a ser tratado, y su severidad. También, la ruta de

administración puede variar dependiendo de la condición y su severidad.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, geométricas o esteroisoméricas. La presente invención contempla todos o tales compuestos que incluyen los isómeros geométricos cis y trans y las mezcla de los isómeros geométricos E- y Z- y mezclas de estos, los enantiómeros R- y S- los diastereómeros, los isómeros d, los isómeros l, las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, que caen dentro del alcance de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables de tales formas tautoméricas, geométricas, o esteroisoméricas también están incluidas dentro de la invención.

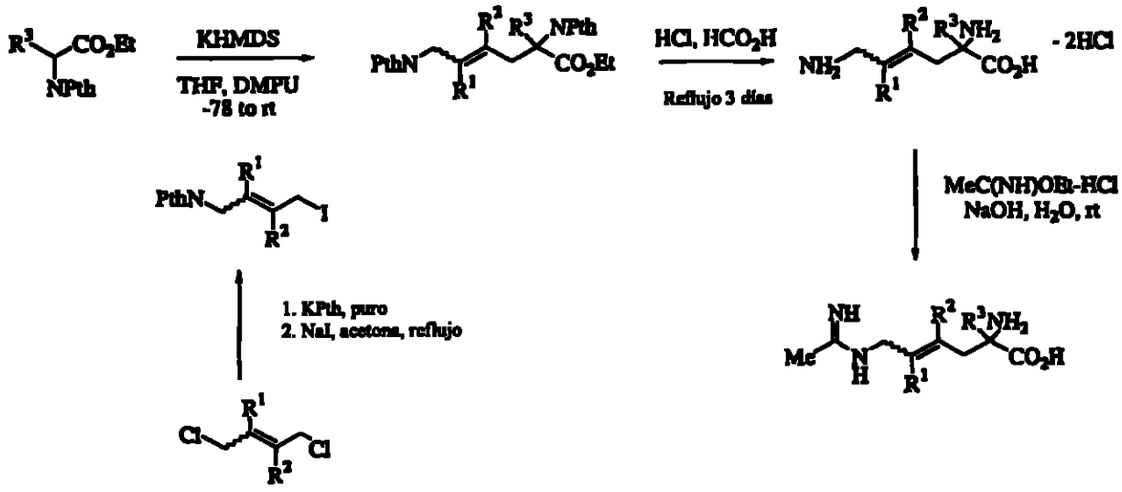
Los términos "cis" y "trans" denotan una forma de isomerismo geométrico en la cual los átomos de carbono conectados mediante un enlace doble tendrán cada uno dos grupos de rango más alto sobre el mismo lado del doble enlace ("cis" o "Z") o en los lados compuestos de el doble enlace ("trans" o "E"). Algunos de los compuestos descritos contienen grupos alquenilo, y pretenden incluir tanto las formas geométricas cis, trans o "E" y "Z".

Otros compuestos de la invención incluyen mezclas tanto en los isómeros cis/Z como trans/E.

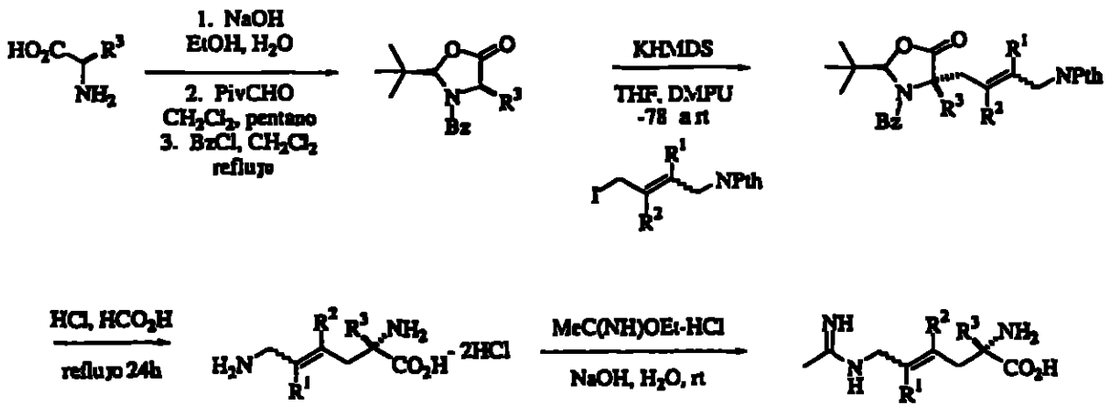
Los compuestos descritos contienen un estereocentro y pretenden incluir R, S, y mezclas de R y S. algunos de los compuestos descritos contienen isómeros geométricos y pretenden incluir E, Z y mezclas de las formas E y Z para cada uno de los estereocentros presentes.

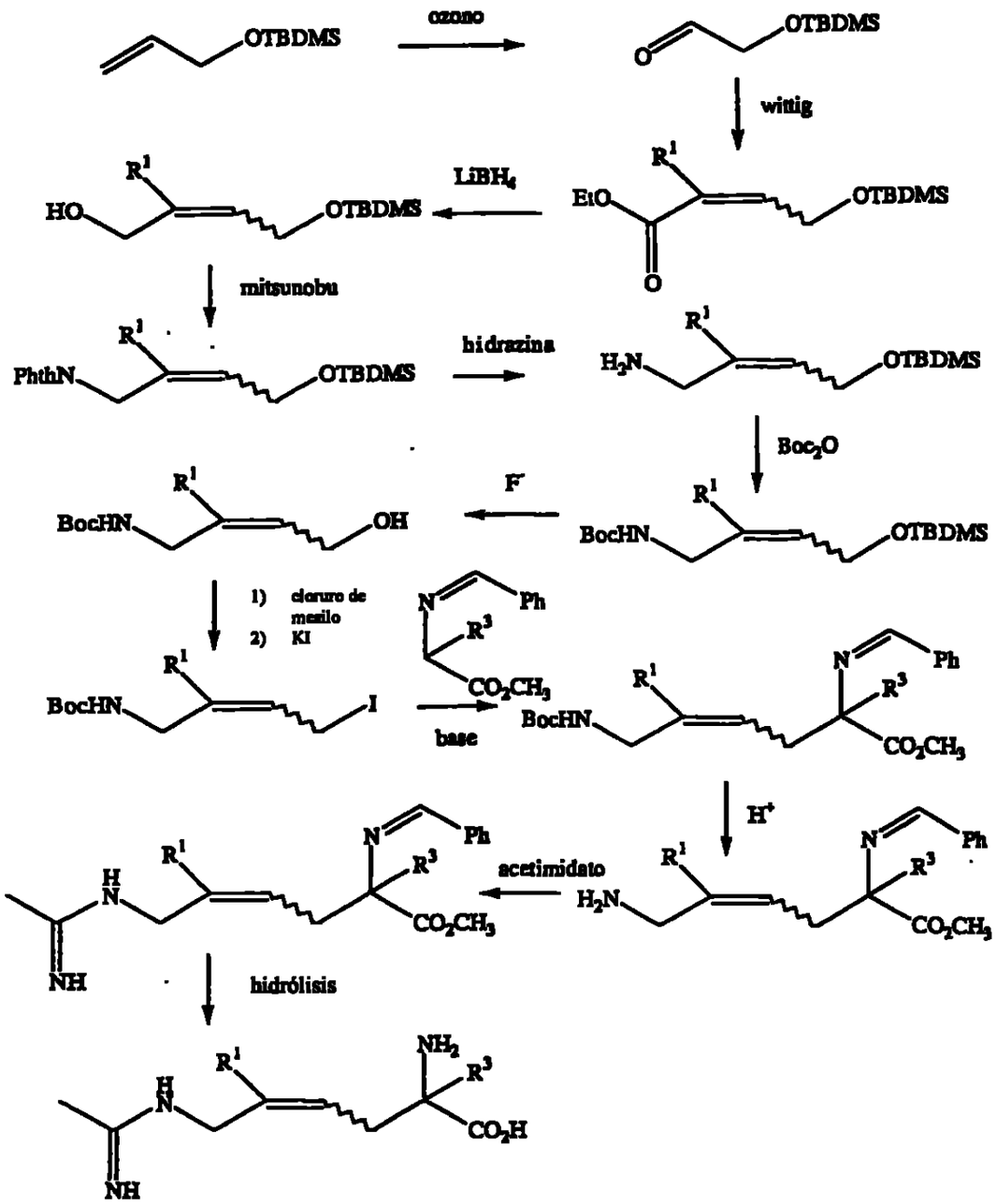
Los siguientes esquemas son útiles para hacer la presente invención. Donde los isómeros no están definidos, los métodos de cromatografía apropiados logrará isómeros sencillos.

Esquema 1

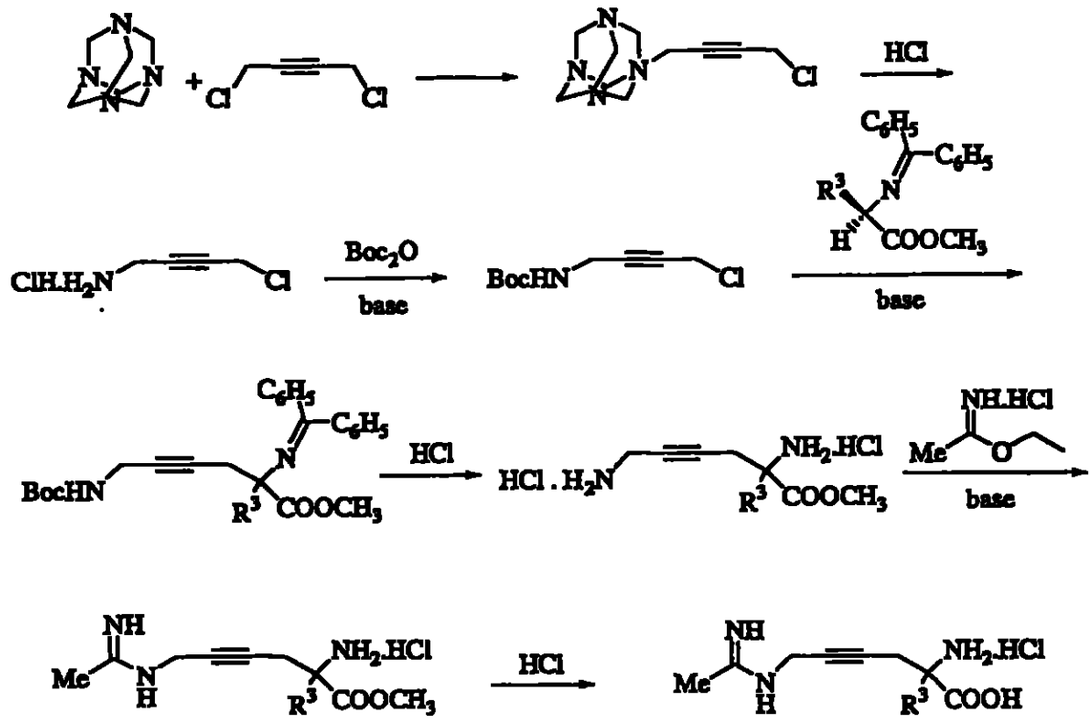


ESQUEMA 2



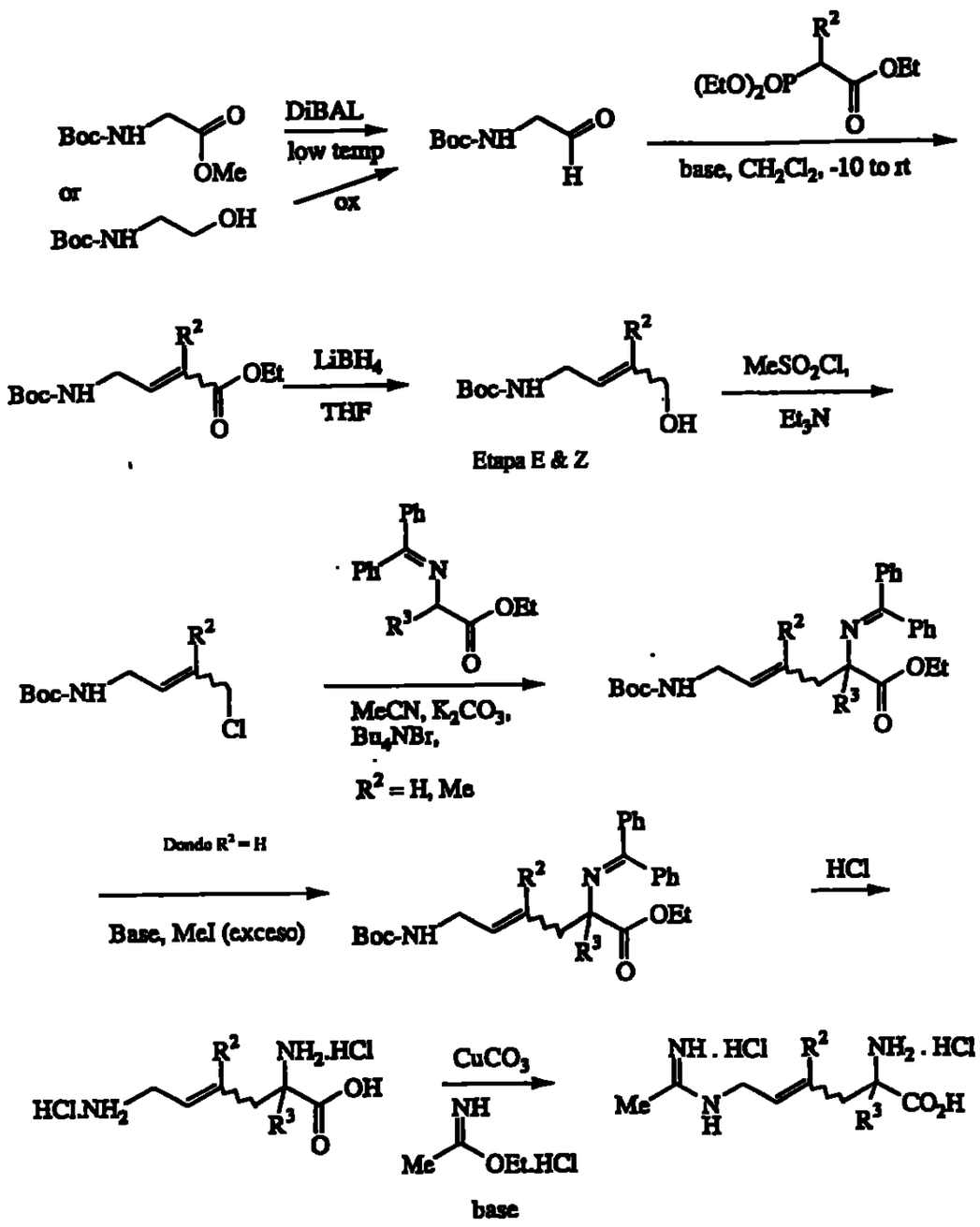

ozono
OTBDMS
OTBDMS
O
wittig
R1
EtO
OTBDMS
O
LiBH4
R1
HO
OTBDMS
mitsunobu
R1
PhthN
OTBDMS
hidrazina
R1
H2N
OTBDMS
Boc2O
F-
R1
BocHN
OH
R1
BocHN
OTBDMS
1) cloruro de mesilo
2) KI
R1
BocHN
I
N
Ph
R3
CO2CH3
base
R1
BocHN
N
Ph
R3
CO2CH3
H+
R1
H2N
N
Ph
R3
CO2CH3
acetimidato
R1
H
N
NH
N
Ph
R3
CO2CH3
hidrólisis
R1
H
N
NH
NH2
R3
CO2H

ESQUEMA 4


HCl
Boc2O
base
ClH.H2N
BocHN
C6H5
C6H5
R3
N
H
COOCH3
base
BocHN
HCl
HCl . H2N
NH2.HCl
R3
COOCH3
NH.HCl
Me
O
base
NH
Me
N
H
NH2.HCl
R3
COOCH3
HCl
COOH

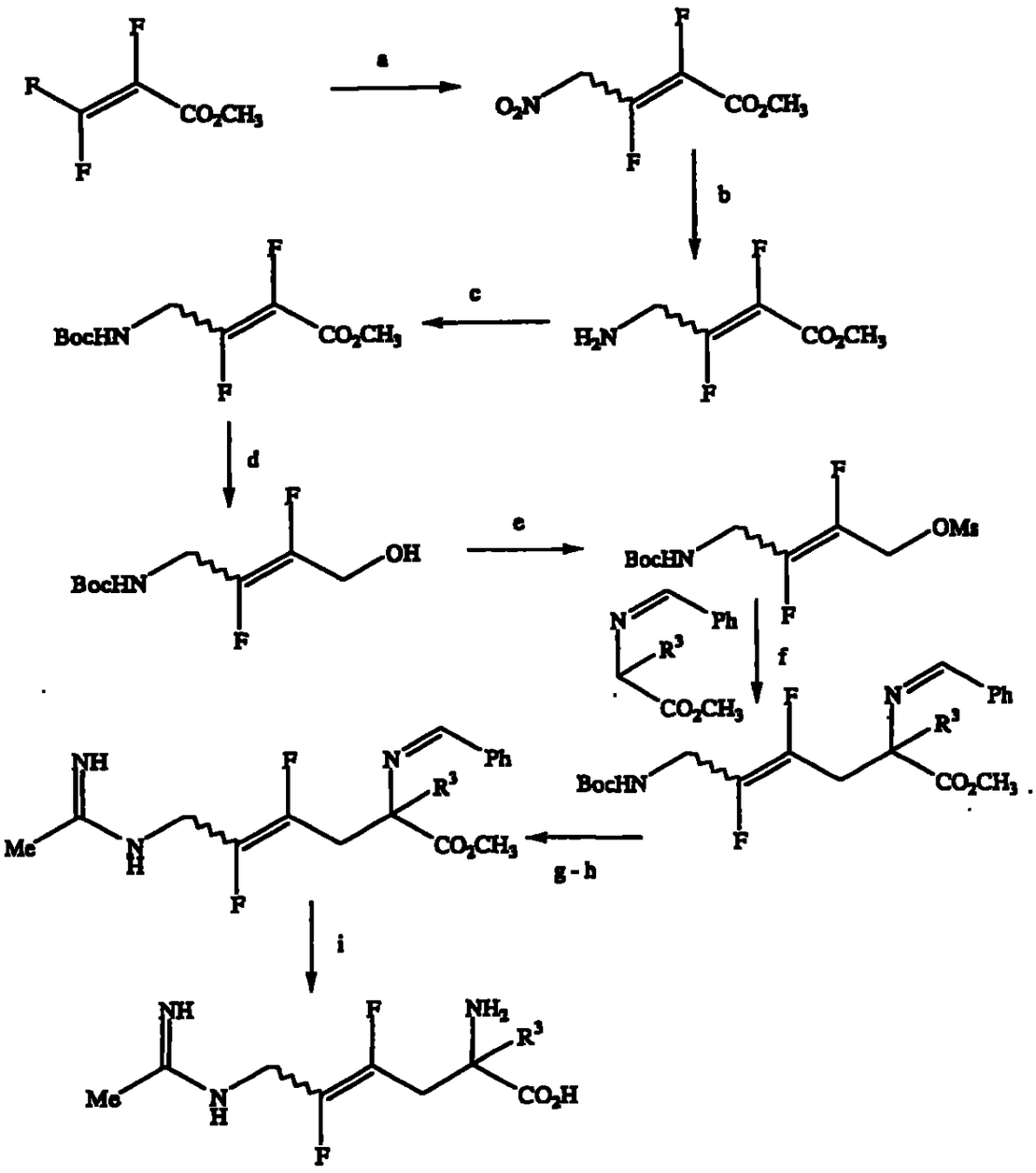
152

ESQUEMA 5



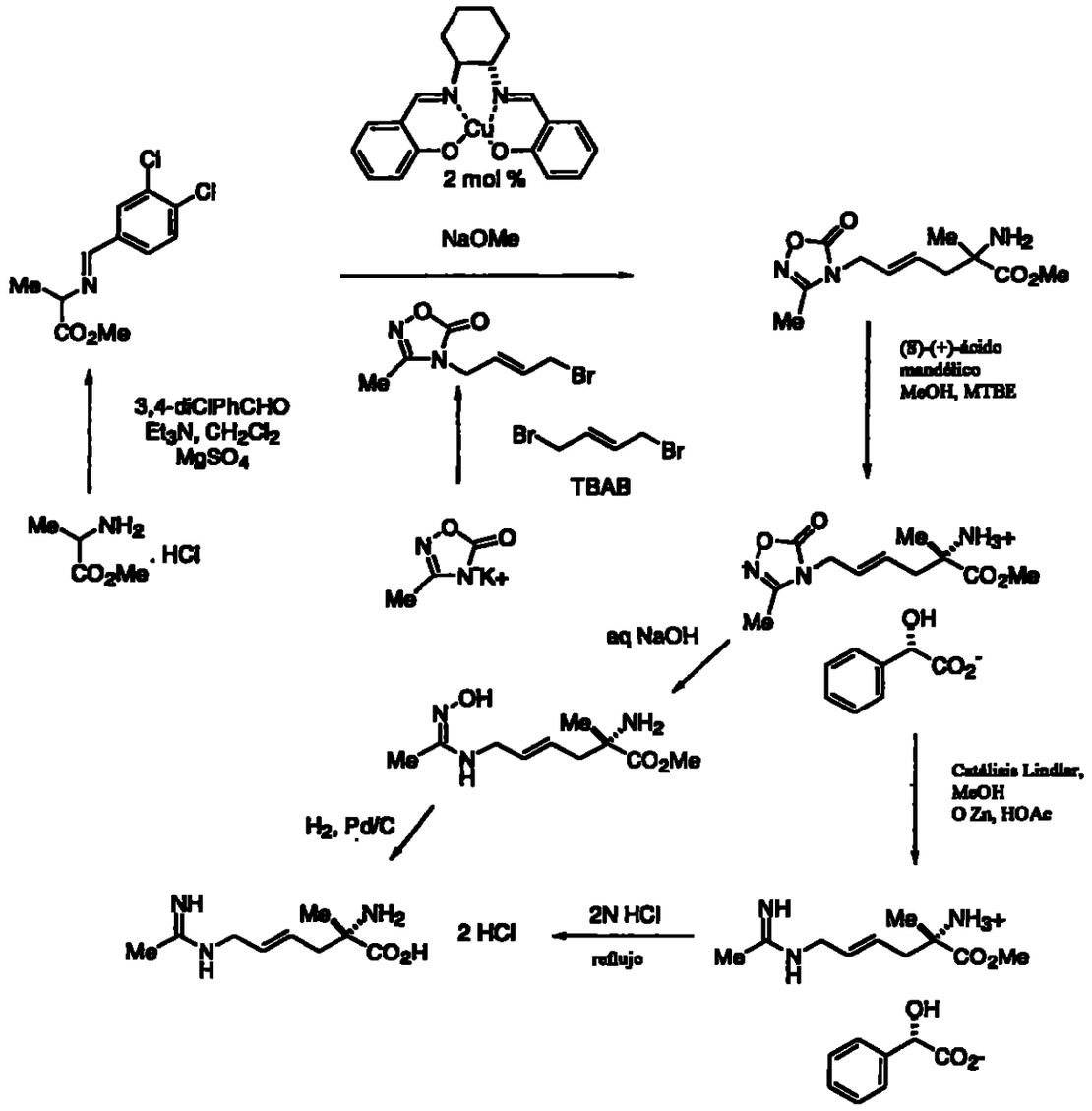
NT3

ESQUEMA 6

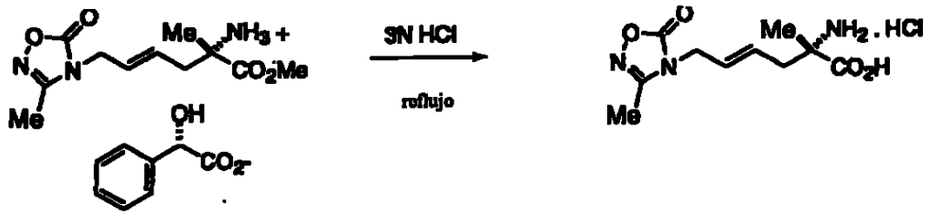


a) nitrometano/base; b) Zn/ácido acético; C) Boc_2O, base; d) DIBAL, temperatura baja; e) MsCl f) base; ácido; h) etil acetimidato, base; i) hidrólisis ácida.

ESQUEMA 7


2 mol %
NaOMe
3,4-diClPhCHO
Et3N, CH2Cl2
MgSO4
TBAB
(S)-(+)-ácido mandélico
MeOH, MTBE
aq NaOH
Catálisis Lindlar,
MeOH
O Zn, HOAc
H2, Pd/C
2 HCl
2N HCl
reflujo

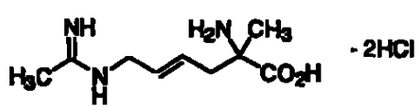
ESQUEMA 8



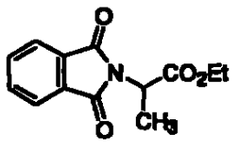
Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Diclorhidrato de ácido (E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico



Ejemplo 1a)

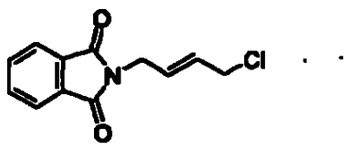


El clorhidrato de DL-alanina de etil éster (5 g, 32,5 mmoles) se suspendió en tolueno (50 ml). Trietilamina (4,5 ml, 32,5 mmoles) se agregó seguido de anhídrido oftálmico (4,8 g, 32,5 ml). El frasco de reacción fue ajustado con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche.

Aproximadamente 10 ml de tolueno/agua se recolectó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con NH_4Cl acuoso y EtOAc. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3X). El extracto de etilacetato se lavó con agua salobre, se seco sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo para dar el aminoéster del título eftalilo protegido como un sólido cristalino blanco en un rendimiento cuantitativo cercano.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1,2 (t, 3H), 1,6 (d, 3H), 4,2 (m, 2H), 4,9 (q, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H)

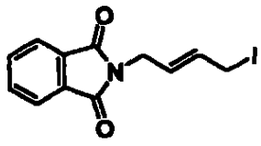
Ejemplo 1b)



Eftalamida de potasio (18,5 g, 09,1 mmol) se agregó a un frasco de fondo redondeado 250 ml que contenía dicloruro de 1,4-buteno (25 g, 0,2 mol). La mezcla de reacción se calentó a 150° C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre agua salobre y Et_2O. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se recristalizó en etanol caliente para dar el título 1-cloro-4-eftalamidobuteno (8,9 g, 39%) como cristales naranja.

HRMS calculado para $C_{12}H_{10}ClNO_2$: m/z = 236,0478 [M+H]. encontrado: 236,0449 ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 4.1 (d, 2H), 4,3 (d, 2H), 5,9 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H).

Ejemplo 1c)



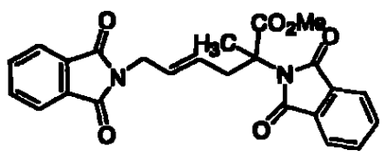
Una muestra del producto del **Ejemplo 1b** (2,3 g, 9,8 mmoles) se disolvió en acetona (50 ml). Se agregó NaI (3,2 g, 21 mmol) y la mezcla se refluyó durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el Et_2O se agregó y la mezcla se lavó secuencialmente con tiosulfato de sodio y agua salobre. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo para dar el yoduro del título (2,8 g, 87,5%) como un sólido amarillo claro que fue utilizado sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,8 (d, 2H), 4,2 (d, 2H), 5,7 (m, 1H), 6,0 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H)

masa (M+1) = 328.

160

Ejemplo 1d)



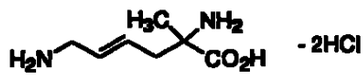
Una solución KHMDS (2,6 g, 13,3 mmoles) en THF (50 ml) se enfrió a -78° C. Una solución del producto del ejemplo 1a (2,2 g, 8,87 mmoles) en THF (15 ml) fue agregado y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU, 1,0 ml, 8,87 ml) se agregó inmediatamente después. Después la solución se agitó a -78° C durante 40 minutos, una solución del producto del **Ejemplo 1c** (2,9 g, 8,87 mmol) en THF (15 ml) se agregó. El frasco se removió del baño frío y se agitó a temperatura ambiente durante 3H. La mezcla de reacción se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua salobre, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentro in vacuo para dar aminoéster de bis-eftalilo protegido como un sólido amarillo. Este residuo se cromatografió sobre sílica gel (1:1 hexanos: EtOAc) y dio 1,4 g (35%) del material del título como un sólido blanco.

161

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 1,2 (t, 3H), 1,6 (d, 3H), 2,8 (dd, 1H), 3,1 (dd, 1H), 4,2 (m, 4H), 5,6 (m, 1H), 5,8 (m, 1H), 7,6 (m, 4H) 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H)

masa (M+H) = 447.

Ejemplo 1e)



El producto del **Ejemplo 1d** (0,78 g, 1,76 mmoles) se disolvió en una mezcla de ácido fórmico (10 ml, 95%) y HCl (20 ml, concentrado) y se refluyó durante tres días. La mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se filtró para remover el anhídrido oftálico. Después de concentrar en vacío (T < 40° C), la alfa metil lisina insaturada del título se obtuvo como un sólido blanco (0,38 g, 95%), la cual se utilizó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,4 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,5 (d, 2H), 5,7 (m, 2H).

masa (M+H) = 317.

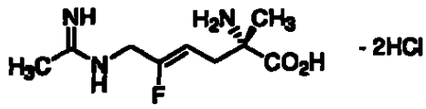
Ejemplo 1)

El producto del **Ejemplo 1e** (0,2 g, 0,86 mmoles) se disolvió en H_2O (8 ml) y se llevó a un pH 9 con NaOH 2,5 N. La etil acetimidato-HCl (0,42 g, 3,4 mmoles) se agregó en cuatro porciones durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla se acidificó a un pH 4 con HCl al 10% y se concentró in vacuo. El residuo fue entonces pasado a través de una columna DOWEX 50WX4-200 de agua-lavado (forma H, NH_4OH 0,5 N eluente). El residuo se concentró in vacuo, se acidificó a un pH 4 con HCl 10%, y se concentró para dar el producto del título (17 mg, 6%) como un aceite.

HRMS calculado para $C_9H_{17}N_3O_2$: m/z = 200,1399 [M+H]. encontrado: 200,1417 ^1H RMN (400 MHz, D_2O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,8 (d, 2H), 5,6 (m, 2H).

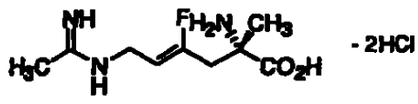
Ejemplo 2

Diclorhidrato de ácido (*S*,*E*)-2-amino-2-metil-5-fluoro-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico



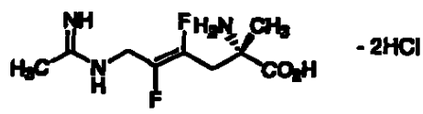
Ejemplo 3

Diclorhidrato de ácido (*S*,*E*)-2-amino-2-metil-4-fluoro-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico



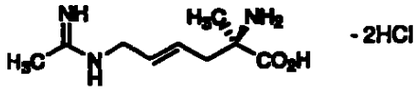
Ejemplo 4

Diclorhidrato de ácido (*S*,*E*)-2-amino-2-metil-4,5-difluoro-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico

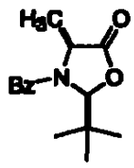


Ejemplo 5

Diclorhidrato de ácido (*R*,*E*)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico



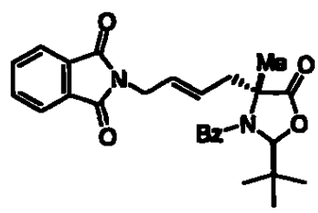
Ejemplo 5a)



(2S,4S)-3-benzoil-2-(terc-butil)-4-metil-1,3-oxazolidin-5-ona fue preparado de acuerdo al procedimiento Seebach. Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985,68,1243.

16J

Ejemplo 5b

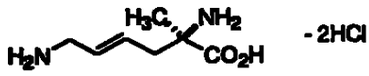


Una solución de KHMDS (0,65 g, 3,24 mmoles), DMPU (0,33 ml, 2,7 mmoles) y THF (40 ml) se enfrió a -78° C. una solución de (2S, 4S)-3-benzoil-2-(terc-butil)-4-metil-1,3-oxazolidin-5-ona **5a** (0,70 g, 2,7 mmoles) en THF (10 ml) se agregó gota a gota. Después de 45 minutos, una solución de producto del **Ejemplo 1c** (0,88 g, 2,7 mmol) en THF (10 ml) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua salobre, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo. El aceite amarillo resultante se cromatografío sobre sílica gel (9:1 luego 4:1 hexanos/acetato de etilo) para dar alfa metil D-lisina (0,26 g, 20%) como un aceite incoloro.

166

HRMS calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5$: m/z = 461,2076 [M+H]. encontrado: 461,2033 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0,9 (s, 9H), 1,5 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 5,5 (m, 2H), 5,6 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H).

Ejemplo 5c)



El producto del **Ejemplo 5b** (0,255 mg, 0,55 mmoles) se disolvió en HCl al 6N (6 ml) y ácido fórmico (6 ml) y se calentó hasta reflujo durante 24 h. la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró in vacuo. El residuo se suspendió en agua y se lavó con CH_2Cl_2. La capa acuosa se concentró y se pasó a través de una columna DOWEX 50WX4-200 agua-lavado (forma H, eluente NH_4OH al 0,5 N). El residuo se concentró un vacuo, se acidificó a un pH 4 con HCl al 10% y se acidificó para dar D-lisina insaturada del título (71 mg, 55%) como un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400 MHz, D_3O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,5 (dd, 1H), 3,4 (d, 2H), 5,6 (m, 2H), 5,7 (m, 2H).

Ejemplo 5)

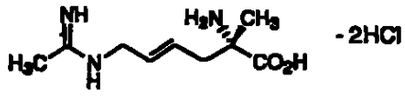
El producto del **Ejemplo 5c** (13 mg, 0,056 mmoles) se disolvió en H_2O (5 ml) y se llevó a un pH 9 con NaOH 2,5 N. etilacetimida-HCl (27 mg, 0,2 mmoles) se agregó en cuatro porciones durante dos horas. Después de dos h, la mezcla se acidificó a un pH 4 con HCl al 10% y se concentró in vacuo. El residuo se pasó a través de una columna DOWEX 50WX4-200 agua-lavado (forma H, eluente NH_4OH al 0,5 N). El residuo se concentró in vacuo, se acidificó a un pH 4 con HCl al 10%, y se concentró para dar el producto del título (45 mg) como un aceite.

HRMS calculado para $C_9H_{17}N_3O_2$: m/z = 200,1399 [M+H]. encontrado: 200,1386 ^1H RMN (400 MHz, D_2O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,8 (d, 2H), 5,6 (m, 2H).

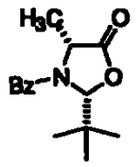
168

Ejemplo 6

Diclorhidrato de ácido (*S*,*E*)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico

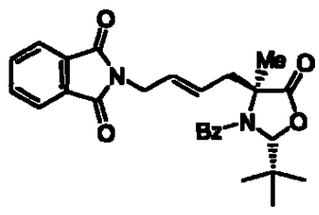


Ejemplo 6a)



(2R,4R)-3-benzoil-2-(terc-butil)-4-metil-1,3-oxazolidin-5-ona fue preparado de acuerdo al procedimiento Seebach. Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985,68,1243.

Ejemplo 6b)



Una solución de (2R, 4R)-3-benzoil-2-(terc-butil)-4-metil-1,3-oxazolidin-5-ona producto del **Ejemplo 6a** (2,0 g, 7,6 mmoles) en THF (50 ml) fue enfriado a -78° C. Una solución a -78° C de KHMDS (0,65 g, 324 mmoles) en THF (25 ml) se agregó gota a gota. Después de 30 minutos, una solución del producto del **Ejemplo 1c** (2,8 g, 8,6 mmol) en THF (25 ml) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se apagó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua salobre, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo. El aceite naranja resultante se cromatografío sobre sílica gel (9:1 luego 4:1 hexanos/acetato de etilo) para dar alfa metil N-lisina insaturada del título protegida (0,5 g, 15%) como un sólido blanco.

HRMS calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_5$: m/z = 461,2076 [M+H]. encontrado: 461,2043 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 0,9 (s, 9H), 1,5 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 5,5 (m, 2H), 5,6 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 2H).

170

Ejemplo 6c)



El producto del **Ejemplo 6b** (0,5 g, 1 mmol) se disolvió en HCl al 12N (10 ml) y ácido fórmico (5 ml) y se calentó hasta reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió en un congelador durante 3 h. y los sólidos se removieron mediante filtración. El residuo se lavó con CH_2Cl_2 y EtOAc. La capa acuosa se concentró in vacuo y dio el alfa metil L-glicina insaturada del título (0,26 g, 99%) como un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,5 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,4 (d, 2H), 5,7 (m, 2H).

Ejemplo 6)

El producto del **Ejemplo 6c** (13 mg, 0,56 mmoles) se disolvió en H_2O (1 ml) y se llevó a un pH 9 con NaOH 2,5 N. se agregó etilacetimidato - HCl (0,28 g, 2,2 mmoles) en cuatro porciones durante una hora. Después de una

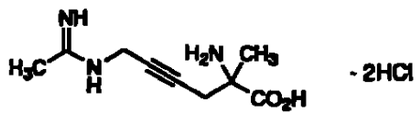
171

hora, la mezcla se acidificó a un pH 4 con HCl al 10% y se concentró in vacuo. El residuo se pasó a través de una columna DOWEX 50WX4-200 agua-lavado (eluente NH_4OH al 0,5 N). El residuo se concentró in vacuo, se acidificó a un pH 4 con HCl al 10%, y se concentró para dar el producto del título (40 mg) como un aceite.

HRMS calculado para $C_9H_{17}N_3O_2$: m/z = 222,1218 [M+Na]. encontrado: 222,1213 ^1H RMN (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,4 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 3,8 (d, 2H), 5,6 (m, 2H).

Ejemplo 7

Diclorhidrato de ácido 2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexinoico

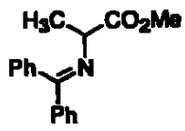


Ejemplo 7a)



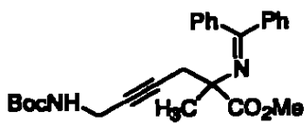
El N-boc-1-amino-4-clorobut-2-ino se preparó siguiendo el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett. 21, 4263 (1980).

Ejemplo 7b)



Metil N-(difenilmetileno)-L-alaninato se preparó al seguir el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 47, 2663 (1982).

Ejemplo 7c)



THF seco (1000 ml) se ubicó en frasco purgado con argón y se agregó NaH dispersado en aceite mineral (19,04 g, 0,227 mmoles) a esta mezcla se agregó el producto del **Ejemplo b** (30,7 g, 0,114 mmoles). La mezcla de reacción se agitó entonces a 10° C - 15° C durante 30 min. Se

agregaron yoduro de potasio (4 g) y yodo (2 g) inmediatamente se siguió la adición del producto del ejemplo 7a (23 g, 0,113 mol en 200 ml de THF) en 30 min. La mezcla de reacción se agitó entonces a 75° C hasta la desaparición del material de partida (~ 2 h). la mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. Se agregó etilacetato (500 ml) y la mezcla se lavó cuidadosamente con 2 x 200 ml de agua desionizada. El agua orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó para dar 44 g de producto crudo. La purificación mediante cromatografía utilizando 20% de acetato de etilo en hexano logró el alfa-metil lisina protegida del título (28 g, 57%).

Análisis calculado para $C_{26}H_{30}N_2O_4$ y 0,5 de acetato de etilo: C, 70,42; H, 7,14; N, 5,91. Encontrado: C, 70,95; H, 7,73; N, 6,09

IR (puro, λ max, cm^{-1}): 2891, 1714, 1631

^1H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,28 (s, 9H), 1,4 (s, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,7 (bs, 2H), 4,6 (bs, 1H), 6,95-7,4 (m, 10H)

17x

^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 24,29, 28,33, 28,39, 33,24, 51,60, 53,55, 127,79, 127,97, 128,26, 128,36, 128,43, 128,54, 128,66, 130,05, 130,22, 132,39

Masa (M+1) = 435

Pureza DSC: 261,95° C.

Ejemplo 7d)



El producto del **Ejemplo 7c** (16 g, 0,0368 mmoles) se disolvió en HCl al 1N (300 ml) y se agitó a 25° C durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con éter (2 x 150 ml) y la capa acuosa separada y descolorizada con carbono. La concentración logró ~ 9 g (100% rendimiento) del alfa-metil lisina éster insaturada desprotegida 7d como un sólido espumoso blanco.

Análisis calculado para $C_8H_{14}N_2O_2$ contiene 2,26 HCl y 1,19 H_2O: C, 35,06; H, 6,86; N, 10,22, Cl, 29,24. Encontrado: C, 35,31; H, 7,38; N, 10,70; Cl, 29,77

175

^{1}H RMN (D_2O, δ ppm): 1,56 (s, 3H), 2,8-3,0 (2 dt, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)

^{13}C RMN (D_2O, δ ppm): 23,89, 29,81, 32,05, 57,08, 61,90, 79,57, 82,43 173,92.

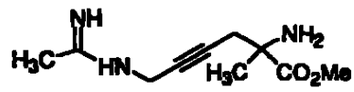
Masa (M+1) = 171

Pureza DSC: 114,22° C.

UV = 206 nm, absorbente 0,013

$[a]_{25}$ en metanol = 0 en 365 nm

Ejemplo 7e)



El producto del **Ejemplo 7d** (2,43 g, 0,01 mmoles) se disolvió en agua desionizada (25 ml). Una solución de NaOH (400 mg, 0,01 mmol) en agua desionizada (25 ml) se agregó a 25° C para llevar el pH a ~ 7,95 y la agitación se continuó durante otros 10 min. Se agregó clorhidrato de etilacetamilato (988 mg, 0,008 mol) a la mezcla de reacción con ajuste simultáneo del pH a ~ 8,5 al agregar

NaOH 1N. La mezcla de reacción se filtró a un pH 8 a 8,5 durante 3 h seguido de adición de acetimidato. Se agregó HCl 1N a la mezcla de reacción (pH 4,1). El solvente se evaporó a 50° C para lograr un residuo higroscópico crudo, amarillo (4 g, > 100% rendimiento). La purificación se llevó a cabo en un sistema de cromatografía Gilson que utiliza 0,1% de AcOH/CH_3CN/H_2O.

Análisis calculado para $C_{10}H_{17}N_3O_2$ contiene 2,25 HCl y 1,7 H_2O: C, 37,08; H, 7,05; N, 12,97; Cl, 24,63. Encontrado: C, 37,01; H, 6,79; N, 12,76; Cl, 24,87

IR (puro, λ max, cm^{-1}): 2953, 2569, 1747, 1681, 1631

^1H RMN (D_2O, δ ppm): 1,52 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,74-2,96 (2 dt, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (t, 2H)

^{13}C RMN (D_2O, δ ppm): 23,89, 29,81, 32,05, 57,08, 61,90, 79,57, 82,43, 173,92

Masa (M+1) = 435

Ejemplo 7)

El producto del **Ejemplo 7e** (100 mg, 0,0005 moles) se disolvió en HCl al 8N (20 ml) y se agitó durante 10 h a reflujo. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y HCl ac. Se evaporó sobre un rotovap. El residuo se disolvió en agua desionizada (10 ml) y agua y se reconcentró bajo vacío para lograr el producto del título como un sólido vidrioso amarillo en un rendimiento casi cuantitativo (88 mg).

Análisis calculado para $C_9H_{15}N_3O_2$ contiene 2,4 HCl y 1,8 H_2O: C, 34,08; H, 6,67; N, 13,25; Cl, 26,28. Encontrado: C, 34,32; H, 6,75; N, 13,63; Cl, 26,47

IR (puro, λ max, cm^{-1}): 1738, 1677, 1628, 1587

^1H RMN (D_2O, δ ppm): 1,6 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,8-3,0 (2 dt, 2H), 4,1 (s, 2H)

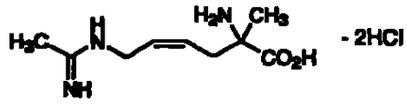
^{13}C RMN (D_2O, δ ppm): 21,22, 24,10, 29,88, 34,58, 80,04, 80,99, 128,39, 168,07, 176,13

178

Masa (M+1) = 198

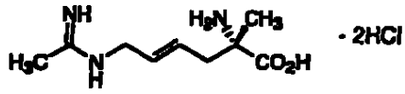
Ejemplo 8

Diclorhidrato de (Z)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico

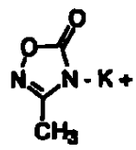


Ejemplo 9

Diclorhidrato de (*S*,*E*)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico

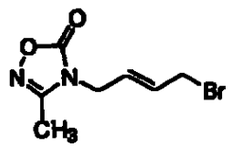


Ejemplo 9a)



La sal de potasio de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4)-ona se preparó como se describió previamente por Moussebois, C., Eloy, F. Helv. Chim. Acta, 47(3), 838-48, (1964).

Ejemplo 9b



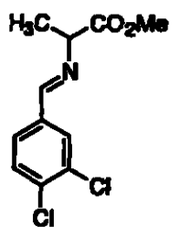
A un frasco de 1 L se cargó con trans-1,4-dibromo-2-buteno (50 g, 0,23 moles) y acetona (500 ml). El producto heterociclo del Ejemplo 9a (16 g, 0,12 mol) fue agregada, seguido por bromuro de tetra-n-butil amonio (3,9 g, 0,012 mol, 0, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con agua salobre y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua salobre y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró in vacuo para dar un residuo semisólido amarillo. Se agregó cloruro de metileno y el producto sólido se removió mediante filtración. El filtrado se concentró y el residuo se trató con hexanos calientes

180

para disolver el dibromobuteno que no había reaccionado. La capa de hexano se decantó y el aceite resultante se cromatografió sobre sílica, eluando con 7:3 hexanos/EtOAc. El producto del título (14,2 g, 50%) se aisló en la forma de un aceite amarillo.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2,2 (s, 3H), 3,9 (d, 2H), 4,2 (d, 2H), 5,7 (dt, 1H), 5,9 (dt, 1H)

Ejemplo 9c)

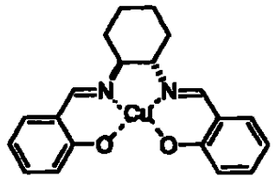


A una lechada de clorhidrato de D,L-alanina metil éster (16,83 g, 120,5 mmoles) en CH_2Cl_2 (400 ml) se agregó trietilamina (16,2 ml, 116,4 mmoles) seguida por 3,4-diclorobenzaldehido (19,07 g, 109 mmoles) y $MgSO_4$ (20 g). La lechada se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró. El filtrado se lavó con agua (250 ml) y agua salobre (250 ml), se secó (MgSO4) y se evaporó

para dar 27,65 g (97%) de la imina deseada como un aceite.

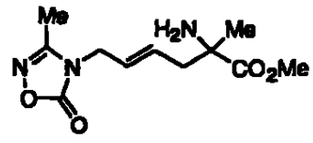
^{1}H RMN (300 MHz, C_6D_6, δ ppm): 1,40 (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,81 (q, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,58 (s, 1H)

Ejemplo 9d)



El catalizador de transferencia de fase quiral (1S,2S)-(+)Cu(II)C_6Salen fue preparado siguiendo el procedimiento descrito en química inorgánica 1996, 335, 387.

Ejemplo 9e)



182

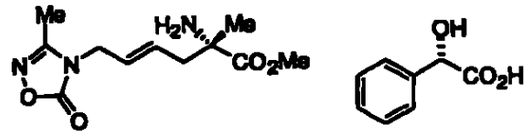
En un instrumental secado en horno con N_2-fluido, suspendió metóxido de sodio (7,3 g, 134 mmoles) en tolueno seco (300 ml). El producto catalizador de transferencia de fase quiral del **Ejemplo 9d** (800 mg, 1,9 mmol, 5% basado en imina) se agregó seguido por una solución del producto de **Ejemplo 9c** (38,5 mmol) en tolueno seco (50 ml). Una solución del producto del **Ejemplo 9b** (10 g, 42,9 mmoles) en 50 ml de tolueno se agregó y la reacción se filtró a temperatura ambiente durante 18 h. la mezcla de reacción fue entonces filtrada a través de una almohadilla de Celita para remover el NaBr y el catalizador. La capa de tolueno se trató con 200 ml y HCl 6N durante 40 minutos. Las capas se separaron, la capa de tolueno se lavó con 200 ml de HCl al 6N y las capas acuosas combinadas se concentraron in vacuo. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se llevó a un pH 7 con K_2CO_3 acuoso saturado. Los sólidos se filtraron sobre una almohadilla de Celita y el filtrado se llevó a un pH 9. Esto se extrajo con EtOAc (6X), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo para dar la base libre del título como un aceite verde claro (5,77 g, 59%). La cromatografía sobre columna quiral (ChiralPak AD, 70:30 hexanos: iPrOH, 30 minutos de

corrimiento) dio un producto que tenía una proporción de 47:1 (S:R). (S t_r = 12,2 min, R t_r= 16,5).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δppm): 1,4 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,2 (d, 2H), 5,6 (m, 2H)

Ejemplo 9f

Sal de ácido (2S)-hidroxi(fenil)etanoico de metil (2S,4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)hex-4-enoato



A una solución del producto del **Ejemplo 9e** (2,51 g, 9,84 mmoles) en MeOH (40 ml) se agregó ácido (S)-(+)-mandélico (1,5 g, 9,84 mmoles). La muestra se concentró in vacuo y entonces se recristalizó de MTBE-MeOH (4:1) para dar el producto de título como un polvo blanco (2,65 g, 66%). La cromatografía sobre columna quiral (ChiralPak AD, 70:30 hexanos: iPrOH, 30 minutos de corrimiento)

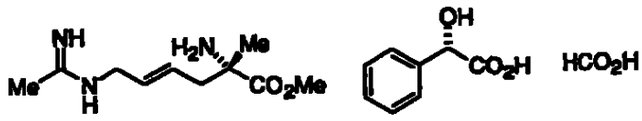
mostró una proporción en el producto del título 99:1 (S:R). (S t_r = 12,2 min, R t_r = 16,5 minutos).

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD, δ ppm): 1,5 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (d, 2H), 5,6 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,6 (d, 2H)

HRMS calculado para $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214,1550 [M+H]. encontrado: 214,1525

Ejemplo 9g)

Ácido (2S)-hidroxi(fenil)etanoico, Sal de ácido fórmico de metil (S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoato



Un frasco de 500 ml se cargó con un catalizador Lindlar (217 mg, 5% en peso, 5% Pd sobre $CaCO_3$, envenenado con Pd), el MeOH (80 ml), y ácido fórmico (2 ml, 5 equivalente). La lechada de producto del **Ejemplo 9f**

185

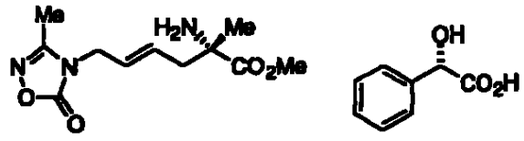
(4,34 g, 10,7 mmoles) en MeOH (200 ml) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 60° C. Después de 4 h, se agregaron 30 mg adicionales de catalizador Lindlar y ácido fórmico (200 µl). La mezcla de reacción fue lechada con Celita, filtrada y concentrada en vacuo para dar el material del título existente como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional (97%).

Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{29}N_3O_7$ con 1,3 H_2O: C, 52,48; H, 7,32; N, 9,66. Encontrado: C, 57,21; H, 7,01; N, 9,29

^1H RMN (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,9 (s, 1H), 5,6 (m, 2H), 7,3 (m, 5H), 8,2 (s, 2H)

HRMS calculado para $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214,1550 [M+H]. encontrado 214,1544

Ejemplo 9h)



Un frasco fluido con N_2 se cargó con NaOMe (71,7 g, mmol, 1,3 mol) y tolueno seco (2 l). El producto catalizador del **Ejemplo 9d** (5,88 g, 15 mmol), se agregó seguido por una solución del producto de **Ejemplo 9c** (0,38 mmol) en 200 ml de tolueno. Una solución del producto bromuro del **Ejemplo 9b** (100 g, 0,43 mmoles) en 200 ml de tolueno se agregó gota a gota. La reacción se apagó al diluirla con tolueno y HOC glacial mientras la temperatura se mantuvo a 25° C. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró la torta se lavó con tolueno el filtrado se diluyó, H_2O y se agitó durante una hora. Las capas se separaron y la capa de tolueno se lavó con H2O. Las capas acuosas se combinaron y se concentraron in vacuo. El residuo se disolvió en 120 ml de MeOH y se agregó ácido (S)-(+)-mandélico. Se agregó terc-butiléter de metilo caliente (450 ml), la solución se enfrió a temperatura ambiente y se almacenó en un congelador durante toda la noche. El precipitado producto del título se recolectó y

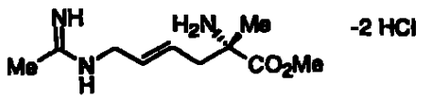
187

se lavó con terc-butiléter de metilo frío (43,94 g, 28%). La cromatografía sobre columna quiral (ChiralPak AD, 70:30 hexanos: iPrOH, 30 minutos de corrimiento) mostró que el producto del título salió en una proporción de 99:1 (S:R). (S t_r = 12,2 min, R t_r= 16,5).

^{1}H RMN (300 MHz, CD_3O, δ ppm): 1,5 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (d, 2H), 5,6 (m, 2H), (m, 3H), 7,6 (d, 2H)

HRMS calculado para $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214,1550 [M+H]. encontrado: 214,1525

Ejemplo 9i)



Una muestra del producto del **Ejemplo 9h** (36,8 g, 90 mmoles) se disolvió en agua (370 ml), se llevó a un pH 9 con K_2CO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2. El extracto orgánico se concentró in vacuo para dar una base libre. Este residuo se disolvió en una mezcla de 1-butanol (184 ml), ácido acético glacial (148 ml) y agua

(184 ml). Se agregó polvo de zinc (37 g, 0,57 mol) como la mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 50° C durante toda la noche. La solución se filtró a través de Celita y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, disolvió en agua, (250 ml y MeOH (55 ml), y el pH se llevó a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La solución se filtró y el filtrado se llevó a un pH 2 con HCl 6N antes de que se concentrara in vacuo para dar el material del título.

^1H RMN (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (d, 2H), 4,9 (s, 1H), 5,6 (m, 2H), 7,3 (m, 5H), 8,2 (s, 2H)

HRMS calculado para $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214,1550 [M+H]. encontrado: 214,1544

Ejemplo 9)

Una muestra del producto del **Ejemplo 9h** (8 g, 20,4 mmoles) se disolvió en HCl 6N (100 ml), y se refluyó durante 3 h. La solución se concentró in vacuo para dar un aminoácido, que se purificó sobre una resina de

intercambio de iones de forma 50WX4-200 DOWEX. La resina (120 g) se lavó con HCl al 25% seguida por H_2O para llevarlo a un pH 6. El compuesto se aplicó en agua. El producto inició su eluado a HCl 5%. Las fracciones fueron fluidas y concentradas in vacuo para dar el producto del título como una sal de HCl (4,3 g, 84%).

Análisis elemental calculado para $C_9H_{17}N_3O_2$ con 2,1 HCl y 0,1 H_2O: C, 38,94; H, 7,01; N, 15,14, Cl, 26, 26,82. Encontrado: C, 38,68; H, 7,17; N, 14,74, Cl, 27,28

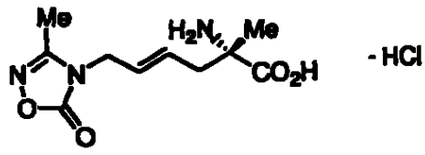
^1H RMN (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1,5 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (dd, 1H), 2,6 (dd, 1H), 5,6 (m, 2H)

HRMS calculado para $C_9H_{17}N_3O_2$: m/z = 200,1394 [M+H]. encontrado: 200,1371 [α]25 in H_2O: + 17,3 a 365

190

Ejemplo 10

Clorhidrato de ácido (2S,4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)hex-4-enoico



Una muestra del producto del **Ejemplo 9** (0,5 g, 1,23 mmoles) se disolvió en HCl 3N (150 ml), y se refluyó durante 4 h. La solución se concentró in vacuo para dar un aminoácido, que se purificó sobre una resina de intercambio de iones de forma 50WX4-200 DOWEX. La resina (10 g) se lavó con 100 ml de HCl al 25% seguida por 300 ml de H_2O para llevarlo a un pH 6. El compuesto se aplicó en agua, seguida por 50 ml de agua. La resina se lavó sucesivamente con 1,7, 3,3, 5, 6,6 y 8,3% de HCl. El producto inició su eluado a HCl 5%. Las fracciones se revolvieron y se concentraron para dar el producto del título como una sal de di-HCl (264 mg, 88%).

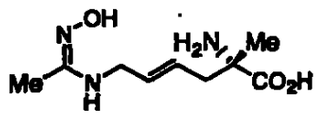
Análisis elemental calculado para $C_{10}H_{15}N_3O_4$ con 1,1 HCl y 0,5 H_2O: C, 41,37; H, 5,94; N, 14,47, Cl, 13,43. Encontrado: C, 41,41; H, 6,14; N, 14,88, Cl, 13,14

^1H RMN (300 MHz, D_2O, δ ppm): 1,4 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,5 (ddd, 2H), 4,1 (d, 2H), 5,5-5,6 (m, 2H)

HRMS calculado para $C_{10}H_{19}N_3O_2$: m/z = 214,1550 [M+H]. encontrado: 214,1544

Ejemplo 11

Acido (2S,5E)-2-amino-6-{[(1Z-N-hidroxilo)etanimidoil]amino}-2-metil hex-4-enoico



Una muestra del producto del **Ejemplo 9** (1,0 g, 2,46 mmoles) se convirtió a la base libre al aplicarla en una forma 50WX4-200 DOWEX. Y se eluyó con HCl al 5%. El eluente se concentró in vacuo para dar el residuo que se disolvió en NaOH 2,5 N (4 ml, 9,84 mmol, 4 equivalente) y 4 ml de H_2O. Después de 4 h, la solución se concentró y

192

el producto del título se precipitó de H_2O frío. (0,215 g).

Análisis elemental calculado para $C_9H_{17}N_3O_3$ con 5 NaCl: C, 21,30; H, 3,38; N, 8,28, Cl, 33,93. Encontrado: C, 20,30; H, 3,26; N, 7,70, Cl, 33,46

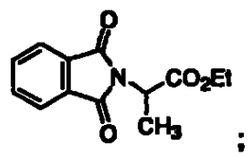
^1H RMN (400 MHz, D_2O, δ ppm): 1,3 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 3,7 (d, 2H), 5,4 (m, 1H), 5,6 (m, 1H)

HRMS calculado para $C_9H_{17}N_3O_3$: m/z = 216,1343 [M+H]. encontrado: 216,1354

Intermedios Novedosos

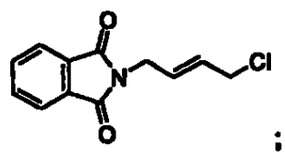
Intermedios novedosos útiles para la elaboración de los compuestos de la presente invención incluyen:

Metil2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoato



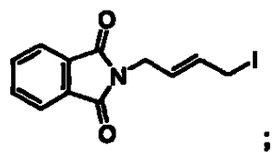
;

2-[(2E)-4-clorobut-2-enil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



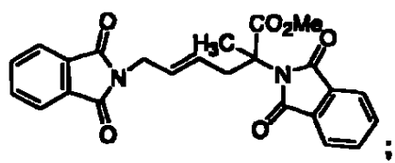
;

2-[(2E)-4-yodobut-2-enil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



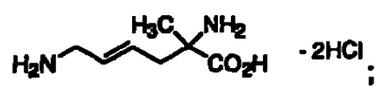
;

etil (4E)-2,6-bis(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-metilhex-4-enoato



;

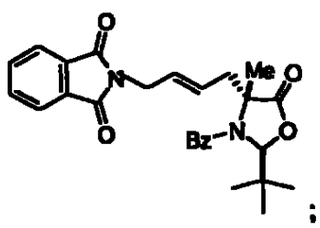
Diclorhidrato de ácido (4E)-2,6-diamino-2-metilhex-4-enoico



;

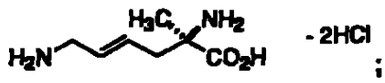
194

2-{(3E)-5-[(2S,4R)-3-benzoil-2-terc-butil-4-metil-5-oxo-1,3-oxozalodin-4-il]pent-3-enil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



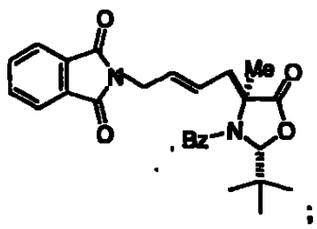
;

Diclorhidrato de ácido (2R,4E)-2,7-diamino-2-metilhept-4-enoico



;

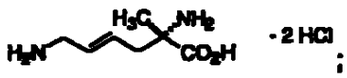
2-{(3E)-5-[(2R,4S)-3-benzoil-2-terc-butil-4-metil-5-oxo-1,3-oxozalodin-4-il]pent-3-enil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



;

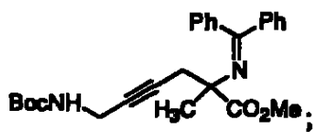
195

diclorhidrato de ácido (2S,4E)-2,7-diamino-2-metilhept-4-enoico



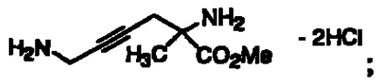
;

metil 2-amino-6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metilhex-4-inoato compuesto con (1-fenilvinil)benceno (1:1)



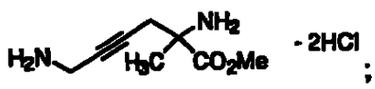
;

diclorhidrato de metil 2.6-amino-2-metilhex-4-inoato



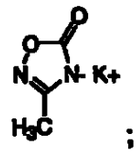
;

metil 2-amino-6-(etanimidoilamino)-2-metilhex-4-inoato



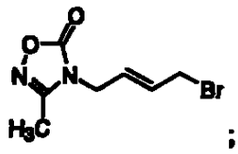
;

Sal de potasio de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



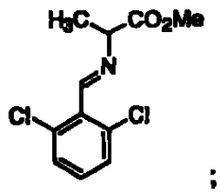
;

4-[(2E)-4-bromobut-2-enil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



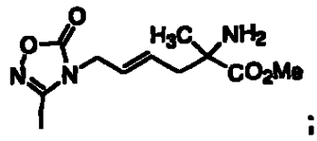
;

metil N-(2,6-diclorobenzilideno)alaninato



;

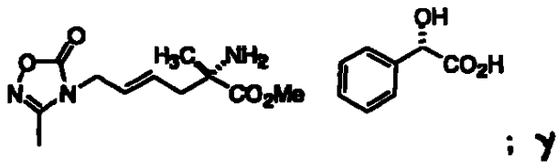
metil (4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxodiazol-4(5H)-ilhex-4-enoato



;

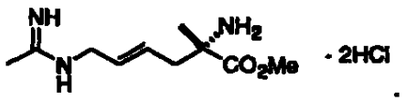
197

Sal de ácido (2S)-hidroxi(fenil)etanoico de metil (2S, 4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxazodiazol-4(5H)-ilhex-4-enoato



; y

Diclorhidrato de metil (S, E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoato



Datos Biológicos

Algunos o todos de los siguientes ensayos son utilizados para demostrar la actividad inhibitoria de la sintasa de óxido nítrico de los compuestos de la invención así como también demostrar la utilidad de las propiedades farmacológicas.

Ensayo de Citrulina para sintasa de óxido nítrico

La actividad de la sintasa de óxido nítrico (NOS) se puede medir al monitorear la conversión de L-[2,3-3H]-arginina a L-[2,3-3H]-citrulina (Brendt y Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685, 1990 y Moore et al, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996). NOS constitutivo endotelial humano (hecNOS) y NOS constitutivo neuronal humano (hncNOS) son cada uno clonados de ARN extraído de tejido humano. El cADN para NOS inducible humano (hiNOS) se aísla de una librería de λ cADN hecha de ARN extraída de una muestra colon de un paciente con colitis ulcerativa. El cADN para NOS constitutivo endotelial humano (NOS) se aísla de la librería λ cADN hecha de ARN extraído de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) y cADN para NOS constitutivo neuronal humano (hncNOS) se aísla de una librería λ cADN hecho de ARN extraído de cerebelo humano obtenido de un cadáver. Las enzmas recombinantes son expresadas en células de insecto Sf9 utilizando un vector baculovirus (Rodi et al, en The Biology of Nitric Oxide, Pt. 4: Enzimology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Eds.; Portland Press Ltd.: London; 1995; pp

447-450). La actividad de la enzima se aisla de los extractos de célula soluble y se verifica parcialmente mediante cromatografía de DEAE-sefarosa. Ara medir la actividad en NOS, se agregan 10 µl de enzima a 40 µl y 50 mm tris (pH 7,6) en la presencia o ausencia de los compuestos del ensayo y la reacción se inicia mediante la adición de 50 µl de la una mezcla de reacción que contiene 50 nm tris (pH 7,6), 2,0 mg/ml. Seroalbúmina de bovino, 2,0 mM DTT, 4,0 mM de $CaCl_2$, 20 µM FAD, 100 µM de tetrahidrobiopterina, 0,4 mM de NADPH y 60 µM de L-arginina que contiene 0,9 µCi de L-[2,3-^{3}H]-arginina. La concentración final de L-arginina en el ensayo es 30 µM. para hecNOS o hncNOS, se incluye calmotulina a una concentración final de 40-100 nM. Luego de la incubación a 37° C durante 15 minutos, la reacción se termina mediante la adición de 400 ml de una suspensión (1 parte de resina, 3 partes de amortiguador) de una resina de intercambio de cationes 50WX-8 DOWEX (forma de sodio) en un amortiguador de detención que contiene 10 mM de EGTA, 100 mM de HEPES, pH 5,5 y 1 mM de L.citrulina. Después de mezclar la resina se le permite asentarse y la formación de L-[2,3-^{3}H]-citrulina se determina al contar las alícuotas de supernadante con un contador de centelleo

líquido. Los valores IC_{50} se pueden determinar al ensayas cada uno de los compuestos a varias concentraciones. Los resultados se reportan en la tabla 1 como valores IC50 de los compuestos para hiNOS, hecNOS y hncNOS.

TABLA I

Ejemplo	IC_{50} [μM]		
Número	hiNOS	hecNOS	hnsNOS
Ejemplo 1	2,9	29	9,9
Ejemplo 6	1,4	18	5,8
Ejemplo 5	10	74	31
Ejemplo 7	16	86	45

Ensayo in vivo

Las ratas pueden ser tratadas con inyección intraperitoneal de 1.12,5 mg/kg de endotoxina (LPS) para inducir expresión sistémica de sintasa de óxido nítrico inducible, que resulta de niveles de nitrilo/nitrato de plasma marcadamente elevados. Los compuestos son administrados oralmente 0,5-1 hora antes de la administración LPS y los niveles de nitrito/nitrato plasma son determinados 5 horas luego de administración

201

LPS. Los resultados se pueden utilizar para mostrar que la administración de los inhibidores de sintasa de óxido nítrico decrece el crecimiento del plasma de los niveles nitrito/nitrato, un indicador confiable de la producción de óxido nítrico inducido por endotoxina. Los valores ED_{50} (mg/kg) para la inhibición de LPS-inducido incrementa los niveles de nitrito/nitrato de plasma son mostrados en la tabla II.

TABLA II

El ED_{50} para los ejemplos determinado en las ratas tratadas con endotoxina.

Todos los compuestos administrados oralmente a menos que se anote otra cosa.

Ejemplo No.	ED_{50} (mg/kg)
Ejemplo 1	< 3
Ejemplo 6	0,2

202

Ensayo de nitrito en célula de materia prima

267,7 células materia prima pueden ser plateadas para confluenciar sobre un plato de tejidos de cultivo de 96 pozos que crecen durante toda la noche (17 h) en la presencia de LPS para inducir NOS. Una hilera de 3-6 pozos se puede dejar sin tratar para que sirvan como controles para la sustracción de antecedente no específico. El medio se puede remover de cada pozo y las células lavadas dos veces con kreb-Ringers-Hepes (25 mM, pH 7,4) con 2 mg/ml de glucosa. Las células son entonces ubicadas sobre hielo e incubadas por 50 ml de amortiguador que contiene L-arginina (30 μM9 +/- inhibidores durante 1 h. el ensayo se puede iniciar al calentar el plato a 37° C en un baño de agua durante 1 h. la producción de nitrito mediante iNOS intracelular será lineal con el tiempo. Para determinar el ensayo celular, el plato de células se puede ubicar sobre hielo y el amortiguador que contiene nitrito se remueve y se analiza para nitrito utilizando una determinación fluorescente publicada previamente para nitrito. (T. P. Misko et al, Analytical Biochemistry, 214, 11-16, 1993).

Ensayo de explanta de cartílago

Piezas de hueso son enjuagadas dos veces con una solución salina amortiguada con fosfato Dulbecco's (GibcoBRL) y una vez por medio Eagles modificado Dulbecco (GibcoBRL) y ubicado en un plato petri con rojo fenol libre de medio esencial mínimo (MEM) (GibcoBRL). El cartílago fue cortado en pequeños explantes de aproximadamente 15-45 mg en peso y uno o dos explantes por pozo son ubicados en cualquiera de los 96 o 48 platos de cultivo de pozo con 200 - 500 ml de medio de cultivo por pozo. En un medio de cultivo era una modificación de costumbre de medio esencial mínimo (Eagle) con sales Earle (GibcoBRL) preparada sin L-Arginina, sin L-Glutamina y sin rojo fenol o una modificación de costumbre de medio Neuman y Tytell sin suero (GibcoBRL) preparado sin L-arginina, sin insulina, sin ácido ascórbico, sin L-glutamina y sin rojo fenol. Ambos son suplementados antes de usarsen con 100 μM de L-arginina (Sigma), 2 mM de L-glutamina, suplemento 1X HL-1 (BioWhittaker), 50 mg/ml (Sigma) y 150 pg/ml de IL-1β (Sistemas RD) para inducir sintasa de óxido nítrico. Los compuestos son entonces agregados en alícuotas de 10 μL y

los explantes incubados a 37° C con 45% de CO_2 durante 18-24 horas.

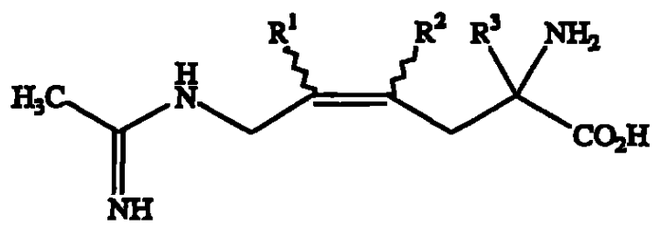
Los supernadantes de un día son entonces descartados y reemplazados con un medio de cultivo fresco que contiene IL-1β humano recombinante compuesto e incubado durante otras 20-24 horas. Este supernadante se analiza para nitrito con ensayo fluorométrico (Misko et al, Anal. Biochem., 214, 11-16, 1993). Todas las muestras so hechas por cuadruplicado. Los controles no estimulados son cultivados en la ausencia de IL-1β humano recombinante. Los valores IC_{50} (tabla III) se determinan de graficar el porcentaje de inhibición de producción de nitrito a seis diferentes concentraciones de inhibidor

TABLA III

Ejemplo No.	IC_{50} [μM]
Ejemplo 1	0,5
Ejemplo 6	0,5
Ejemplo 5	1,8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde: R^1 es una forma seleccionable del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_5 dicho, y dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

207

R^3 es alquilo C_1-C_5 dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es el isómero Z.

2. El compuesto de la reivindicación 2 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5 dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en donde

208

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrogeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

5. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

alquilo C_1-C_5 Opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5;

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

6. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por flúor.

7. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^3 es alquilo C_1-C_3.

8. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^3 es alquilo C_1-C_3.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R^3 es alquilo C_1-C_3.

211

11. El compuesto de la reivindicación 10 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R^3 es metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo.

13. El compuesto de la reivindicación 11 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es flúor;

R^3 es metilo.

14. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

R^1 es halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; Y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

15. El compuesto de la reivindicación 14 en donde:

R^1 es halo;

R^2 es halo;

R^3 es alquilo C_1-C_3.

16. El compuesto de la reivindicación 15 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es flúor,

R^3 es metilo.

17. El compuesto de la reivindicación 14 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_3;

R^3 es metilo.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en donde:

R^1 es flúor,

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 13 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo.

20. El compuesto de la reivindicación 13 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es metilo.

21. El compuesto de la reivindicación 3 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es metilo;

R^3 es metilo.

22. El compuesto de la reivindicación 2 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor;

215

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor;

R^3 es metilo opcionalmente sustituido por uno más alcoxi o halo.

23. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R^2 es alquilo C_1-C_3 sustituido por un o más halo;

R^3 es metilo.

24. El compuesto de la reivindicación 23 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es CH_2H;

R^3 es metilo.

25. El compuesto de la reivindicación 22 en donde;

R^1 es CH_2F.

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo.

26. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 es hidrógeno,

R^2 es hidrógeno;

R^3 es CH_2F.

27. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoximetilo;

R^3 es metilo.

28. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo.

29. El compuesto de la reivindicación 22 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metoximetilo.

30. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es el isómero E.

31. El compuesto de la reivindicación 30 en donde:

218

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por uno o mas halo o alcoxi.

32. El compuesto de la reivindicación 31 en donde.

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5; y
R^3 es alquilo es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

33. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; Y

R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por flúor.

34. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

35. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, y alquil C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

36. El compuesto de la reivindicación 321 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

37. El compuesto de la reivindicación 36 en donde:

R^1 es hidrógeno,

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y halo;

221

R^3 es alquilo C_1-C_3.

38. El compuesto de la reivindicación 37 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona de grupo que consiste de hidrógeno de flúor; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

39. El compuesto de la reivindicación 38 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

R^3 es metilo.

40. El compuesto de la reivindicación 39 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo

41. El compuesto de la reivindicación 39 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es flúor;

R^3 es metilo.

42. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

R^1 es halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno halo y alquilo C_1-C_3; Y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

43. El compuesto de la reivindicación 42 en donde:

R^1 es halo;

R^2 es halo;

R^3 es alquilo C_1-C_3.

44. El compuesto de la reivindicación 39 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

45. El compuesto de la reivindicación 42 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es metilo.

46. El compuesto de la reivindicación 45 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

47. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

R^1 es metilo,

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

48. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R_3 es metilo.

49. El compuesto de la reivindicación 31 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es metilo, y

R^3 es metilo.

50. El compuesto de la reivindicación 30 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor, Y

R_3 es metilo opcionalmente sustituido por alcoxi o una o más halo.

51. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R^2 es alquilo C_1-C_3 substituido por uno más halo;

R^3 es metilo.

52. El compuesto de la reivindicación 51 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es CH_2F; y

R^3 es metilo.

53. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

R^1 es CH_2F;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

54. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es CH_2F.

55. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoximetilo; y

R^3 es metilo.

56. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

67. El compuesto de la reivindicación 50 en donde:

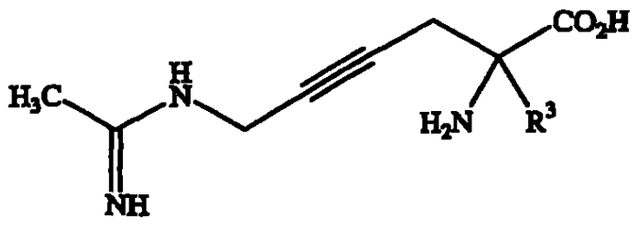
R^1 es hidrógeno;

220

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metoximetilo.

58. Un compuesto de formula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

59. El compuesto de la reivindicación 58 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por uno más halo.

60. El compuesto de la reivindicación 59 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por uno o más flúor.

61. El compuesto de la reivindicación 59 en donde:

R^3 es metilo sustituido por uno más halo.

62. El compuesto de la reivindicación 61 en donde.

R^3 es metilo sustituido por uno más flúor.

63. El compuesto de la reivindicación 61 en donde:

R^3 es CH_2F.

64. El compuesto citado en la reivindicación 59 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi.

65. El compuesto de la reivindicación 64 en donde:

230

R^3 es metoxi metilo.

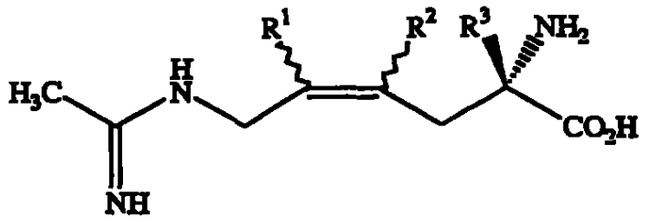
66. El compuesto de la reivindicación 59 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5.

67. El compuesto de la reivindicación 65 en donde:

R^3 es metilo.

68. Un compuesto de formula III.



III

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-

C_5 opcionalmente sustituido por halo alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno más halo;

R^2 se selecciona de grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo, y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo alcoxi dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno más halo.

69. El compuesto de la reivindicación 68 en donde el compuesto es el isómero Z.

70. El compuesto de la reivindicación 69 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por uno más halo o alcoxi.

71. El compuesto de la reivindicación 69 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

72. El compuesto de la reivindicación 69 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por flúor.

73. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3,

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; Y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

74. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3,

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; Y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

75. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; Y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

76. El compuesto de la reivindicación 75 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y halo; Y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

77. El compuesto de la reivindicación 76 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, Y flúor; Y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

78. El compuesto de la reivindicación 77 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; Y

R^3 es metilo.

79. El compuesto de la reivindicación 78 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

80. El compuesto de la reivindicación 78 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

81. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

R^1 es halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; Y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

82. El compuesto de la reivindicación 81 en donde:

R^1 es halo;

R^2 es halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

83. El compuesto de la reivindicación 82 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

84. El compuesto de la reivindicación 81 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_3; Y

R^3 es metilo.

85. El compuesto de la reivindicación 84 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

86. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

87. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R^3 es metilo.

88. El compuesto de la reivindicación 70 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es metilo; y

R^3 es metilo.

89. El compuesto de la reivindicación 69 en donde:

R^1 de selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente es sustituido por alcoxi o uno o más flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

R^3 es metilo opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi o halo.

90. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R^2 es alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más halo; y

R^3 es metilo.

91. El compuesto de la reivindicación 90 en donde:

R^1 hidrógeno;

R^2 es CH_2F; y

R^3 es metilo.

92. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

R^1 es CH_2F;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

93. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

241

R^3 es CH_2F.

94. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoximetilo; y

R^3 es metilo.

95. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

96. El compuesto de la reivindicación 89 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metoximetilo.

97. El compuesto de la reivindicación 68 en donde el compuesto es el isómero E.

98. El compuesto de la reivindicación 97 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5 dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por uno o más halo o alcoxi.

99. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

100. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R_3 es alquilo C_1-C_3, opcionalmente sustituido por flúor.

101. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por uno o más flúor o alcoxi.

102. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

103. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

104. El compuesto de la reivindicación 103 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

105. El compuesto de la reivindicación 104 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

106. El compuesto de la reivindicación 105 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

R^3 es metilo.

107. El compuesto de la reivindicación 106 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

108. El compuesto de la reivindicación 106 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

247

109. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 es halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

110. El compuesto de la reivindicación 109 en donde:

R^1 es halo;

R^2 es halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

111. El compuesto de la reivindicación 110 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

112. El compuesto de la reivindicación 109 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C^3; y

R^3 es metilo.

113. El compuesto de la reivindicación 112 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

114. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

2X4

115. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R^3 es metilo.

116. El compuesto de la reivindicación 98 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es metilo; y

R^3 es metilo.

117. El compuesto de la reivindicación 97 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno más flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

R^3 es metilo opcionalmente sustituido por uno más alcoxi o halo.

118. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R^2 es alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más halo; y

R^3 es metilo.

119. El compuesto de la reivindicación 118 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es CH_2F; y

R^3 es metilo.

120. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

R^1 es CH_2F;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

121. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es CH_2F.

122. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoximetilo; y

R^3 es metilo.

123. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

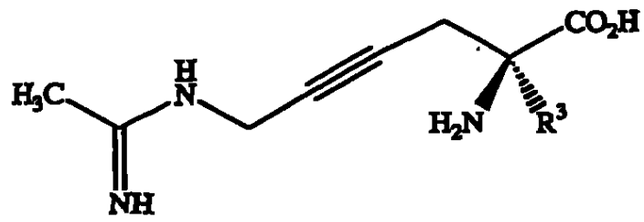
124. El compuesto de la reivindicación 117 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metoximetilo.

125. Un compuesto de formula IV



IV

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

126. El compuesto de la reivindicación 125 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por uno o más halo.

127. El compuesto de la reivindicación 126 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por uno o más flúor.

128. El compuesto de la reivindicación 126 en donde:

R^3 es metilo sustituido por uno o más halo.

129. El compuesto de la reivindicación 128 en donde:

R^3 es metilo sustituido por uno o más flúor.

130. El compuesto de la reivindicación 128 en donde:

R^3 es CH_2F.

131. El compuesto citado en la reivindicación 126 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi.

132. El compuesto de la reivindicación 131 en donde:

R^3 es metoximetilo.

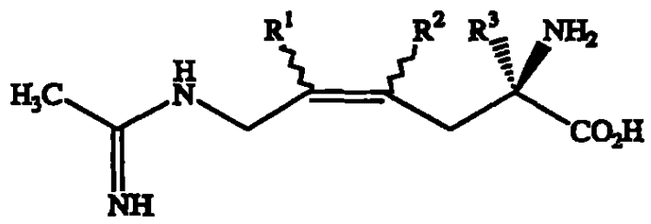
133. El compuesto de la reivindicación 126 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5.

134. El compuesto de la reivindicación 132 en donde:

R^3 es metilo.

135. un compuesto de formula V.



V

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrogeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho

alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

136. El compuesto de la reivindicación 135 en donde el compuesto es el isómero Z.

137. El compuesto de la reivindicación 126 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

138. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

139. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por flúor.

140. El compuesto de la reivindicación 136 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por flúor o alcoxi.

141. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

142. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 Se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

143. El compuesto de la reivindicación 142 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 Se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno Y halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

144. El compuesto de la reivindicación 143 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 Se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

145. El compuesto de la reivindicación 144 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 Se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno flúor; y

R^3 es metilo.

146. El compuesto de la reivindicación 145 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

147. El compuesto de la reivindicación 145 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

148. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

R^1 es halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

149. El compuesto de la reivindicación 148 en donde:

R^1 es halo;

R^2 es halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

150. El compuesto de la reivindicación 149 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

151. El compuesto de la reivindicación 148 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es metilo.

152. El compuesto de la reivindicación 151 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

153. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

154. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R^3 es metilo.

155. El compuesto de la reivindicación 137 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es metilo; y

R^3 es metilo.

156. El compuesto de la reivindicación 136 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o por uno o más flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

R^3 es alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más halo.

157. El compuesto de la reivindicación 156 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R^2 es alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más halo; y

R^3 es metilo.

158. El compuesto de la reivindicación 157 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es CH_2F; y

R^3 es metilo.

159. El compuesto de la reivindicación 156 en donde:

R^1 es CH_2F;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

160. El compuesto de la reivindicación 159 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es CH_2F.

161. El compuesto de la reivindicación 159 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoximetilo; y

R^3 es metilo.

162. El compuesto de la reivindicación 156 en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

163. El compuesto de la reivindicación 156 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metoximetilo.

164. El compuesto de la reivindicación 135 en donde el compuesto es el isómero E.

165. El compuesto de la reivindicación 164 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por uno o más halo o alcoxi.

166. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi.

167. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido por flúor.

168. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por flúor y alcoxi.

169. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

170. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

171. El compuesto de la reivindicación 170 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

172. El compuesto de la reivindicación 171 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

173. El compuesto de la reivindicación 172 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor; y

R^3 es metilo.

174. El compuesto de la reivindicación 172 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

175. El compuesto de la reivindicación 173 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

176. El compuesto de la reivindicación 172 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

177. El compuesto de la reivindicación 176 en donde:

R^1 es halo;

R^2 es halo; y

R^3 es alquilo C_1-C_3.

178. El compuesto de la reivindicación 177 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es flúor; y

R^3 es metilo.

179. El compuesto de la reivindicación 176 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_1-C_3; y

R^3 es metilo.

180. El compuesto de la reivindicación 179 en donde:

R^1 es flúor;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

181. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno; y

R^3 es metilo.

182. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R^3 es metilo.

183. El compuesto de la reivindicación 165 en donde:

R^1 es metilo;

R^2 es metilo; y

R^3 es metilo.

184. El compuesto de la reivindicación 164 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por alcoxi o uno o más flúor; y

R^3 es metilo opcionalmente sustituido por uno o más alcoxi o halo.

185. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y flúor;

R^2 es alquilo C_1-C_3 sustituido por uno o más halo; y

R^3 es metilo.

186. El compuesto de la reivindicación 185 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es CH_2F; Y

R^3 es metilo.

187. El compuesto de la reivindicación 185 en donde:

R^1 es CH_2F;

R^2 es hidrógeno; Y

R^3 es metilo.

188. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; Y

R^3 es CH_2F.

189. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metoximetilo; Y

R^3 es metilo.

190. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

R^1 es metoximetilo;

R^2 es hidrógeno; Y

R^3 es metilo.

191. El compuesto de la reivindicación 184 en donde:

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno; Y

R^3 es metoximetilo.

192. El compuesto de la formula VI.

O una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5, dicho alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido por halo o alcoxi, dicho alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más halo.

193. El compuesto de la reivindicación 192 en donde:

R^3 es alquilo C_1-$_5$ sustituido por uno o más halo.

194. El compuesto de la reivindicación 193 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por uno o más flúor.

195. el compuesto de la reivindicación 193 en donde:

R^3 es metilo sustituido por uno más halo.

196. el compuesto de la reivindicación 195 en donde:

R^3 es metilo sustituido por uno o más flúor.

197. El compuesto de la reivindicación 195 en donde:

R^3 es CH_2F.

198. El compuesto citado en la reivindicación 193 en donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5 sustituido por alcoxi.

199. El compuesto de la reivindicación 198 e donde:

R^3 es metoxi metilo.

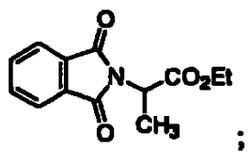
200. El compuesto de la reivindicación 193 e donde:

R^3 es alquilo C_1-C_5.

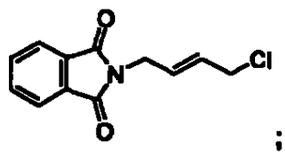
201. el compuesto de la reivindicación 199 en donde:

R^3 es metilo.

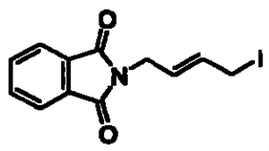
202. Un compuesto útil como un intermedio seleccionado del grupo que consiste de:

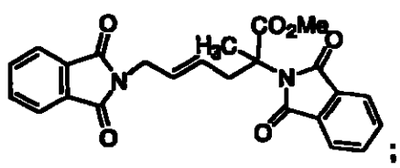


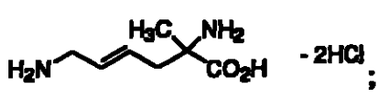
;

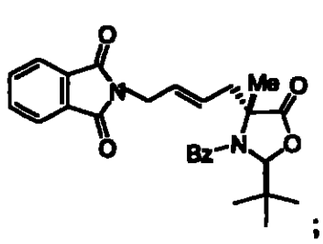


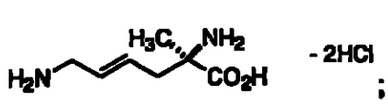
;

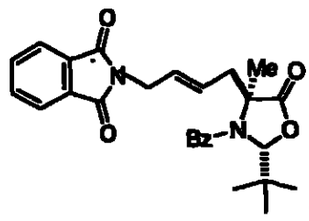

;


;

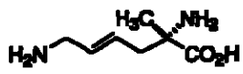

- 2HCl;


;

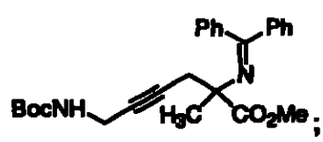

- 2HCl;


O
N
O
Me
O
Bz
N
O

;


H3C
NH2
H2N
CO2H

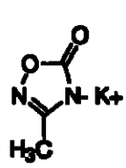
- 2 HCl ;


Ph
Ph
N
BocNH
H3C
CO2Me

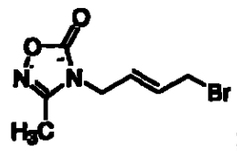
;


NH2
H2N
H3C
CO2Me

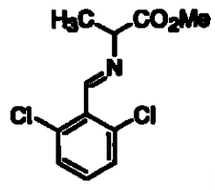
- 2HCl ;


O
O
N
N- K+
H3C

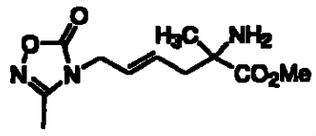
;



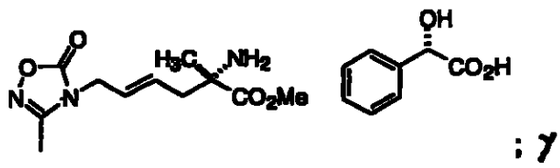
;



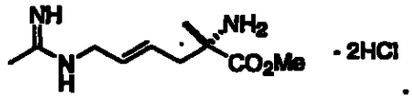
;



;



; y



203. Un compuesto útil como un intermedio seleccionado del grupo que consiste de:

2-[(2E)-4-clorobut-2-enil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

2-[(2E)-4-iodobut-2-enil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

etil(4E)-2,6-bis(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-metilex-4-enoato;

diclorhidrato de ácido(4E)-2,6-diamino-2-metilex-4-enoico;

2-{(3E)-5[(2S,4R)-3-benzoil-2-tert-butil-4-metil-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]pent-3-enil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

diclorhidrato de ácido (2R,4E)-2,7-diamino-2-metilhept-4-enoico;

2-{(3E)-5-[(2R,4S)-3-benzoil-2-tert-butil-4-metil-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]pent-3-enil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona;

diclorhidrato de ácido (2S,4E)-2,7-diamino-2-metilhept-4-enoico;

metil 2-amino-6-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-metilex-4-inoato compuesto con (1-fenilvinil)benceno(1:1);

metil diclorhidrato de metil 2,6-diamino-2-metilex-4-inoato;

metil 2-amino-6-(etanimidoilamino)-2-metilex-4-inoato;

sal de potasio de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

4-[(2E)-4-bromobut-2-enil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona;

metil N-(2,6-diclorobenzilideno)alaninato;

metil(4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)hex-4-enoato;

ácido(2S)-hidroxi(fenil)etanoico, sal de ácido fórmico de metil (S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoato;

sal de ácido (2S)-hidroxi(fenil)etanoico de metil(2S,4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)hex-4-enoato; y

diclorhidrato de metil (S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexanoato.

204. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

ácido (E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido(S,E)-2-amino-2-metil-5-fluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido(S,E)-2-amino-2-metil-4-fluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido(S,E)-2-amino-2-metil-4,5-difluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido(R,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido(S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido 2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido(Z)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido(2S,4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)hex-4-enoico;

ácido (2S,4E)-2-amnio-6{[(1Z-N-hidroxilo)etanimidoilo}-2-metilohex-4-enoico;

diclorhidrato de ácido (E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino*-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido(S,E)-2-amino-2-metil-5-fluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido(S,E)-2-amino-2-metil-4-fluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido(S,E)-2-amino-2-metil-4,5-difluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido(R,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido (S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidtrato de ácido 2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil]-4-hexinoico;

diclorhidrato de ácido(Z)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido(S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico; y

diclorhidrato de ácido(2S,4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)hex-4-enoico.

205. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

ácido (E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido (S,E)-2-amino-2-metil-fluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido (S,E)-2-amino-2-metil-4-fluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido (S,E)-2-amino-2-metil-4,5-difluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido (R,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido (S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido 2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido (Z)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido (S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

ácido (2S,4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)hex-4-enoico;

ácido (2S,5E)-2-amino-6{[(1Z-N-hidroxil)etanimidoil]amino-2-metil hex-4-enoico;

diclorhidrato de ácido (E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido (S,E)-2-amino-2-metil-5-fluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido (S,E)-2-amino-2-metil-4-fluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido (S,E)-2-amino-2-metil-4,5-difluor-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido (R,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido (S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido 2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido (Z)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico;

diclorhidrato de ácido (S,E)-2-amino-2-metil-6-[(1-iminoetil)amino]-4-hexenoico; y

clorohidrato de ácido (2S,4E)-2-amino-2-metil-6-(3-metil

-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-il)hex-4-enoico.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con derivados de ácido 2-amino-2-alquil-4-hexenoico y hexinoico y si uso en terapia, en particular su uso como inhibidores de sintasa de oxido nítrico.

293

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03021913 02888858 Folios: 233
Fecha (AMD): 2003-03-14 16:15:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 11,960
FECHA : FEBRERO 17 DE 2003

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3136957	17/02/2003	27,763,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Clo 12482-841-004-1